

THESIS

MÜNCHEN

1967

**Pregnandiol-
Ausscheidungsuntersuchungen im Harn
bei hormonaler
Ovulationshemmung und Ovulationsauslösung**

HANNS-JÖRG BAUER

München 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

**Pregnandiol-Ausscheidungsuntersuchungen im Harn
bei hormonaler
Ovulationshemmung und Ovulationsauslösung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

HANNS-JÖRG BAUER
aus München

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. R. KAISER

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. W. BICKENBACH

Dekan:

Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung:

4. Juli 1967

Inhaltsübersicht

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. ALLGEMEINER TEIL	
A) Ovulationshemmung	
1) Wirkungsmechanismus	2
2) Ovulationshemmende Substanzen	3
3) Anwendungsweise der Ovulationshemmer	4
4) Nachweis der Ovulationshemmung	6
B) Ovulationsauslösung	
1) Wirkungsmechanismus	8
2) Indikation zur Gonadotropintherapie	10
3) Anwendungsweise der gonadotropen Präparate	10
4) Nachweis der Ovulation	11
5) Literaturüberblick über bisherige Ergebnisse	12
C) Biosynthese des Progesterons und dessen Abbau zu Pregnandiol	14
III. METHODISCHER TEIL	
A) Die quantitative Bestimmung des Pregnan- diols im Harn	17
B) Das Verfahren nach KLOPPER, MICHIE und BROWN	17
C) Die Pregnandiolausscheidung im Harn:	
1) im normalen Zyklus	20
2) während der Schwangerschaft	21
3) unter ovulationshemmender Medikation	21
IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	22
Die Pregnandiolausscheidung im Harn:	
A) von Frauen mit normalen Zyklen	25
B) unter Medikation von Ovulationshemmern:	
1. bei Frauen mit normalen Zyklen	25
2. bei Frauen mit pathologischen Zyklen	30
C) unter Gonadotropintherapie zur Ovarialsti- mulation bei amenorrhoeischen Frauen	31
V. DISKUSSION der Ergebnisse	40
VI. ZUSAMMENFASSUNG	43
VII. ABBILDUNGEN	45
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	69



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Pregnandiol ist das biologisch inaktive Reduktions- und Ausscheidungsprodukt des Progesterons. Seine quantitative Bestimmung hat für die Beurteilung des Progesteronstoffwechsels große Bedeutung erlangt.

Das Messen der Pregnandiolausscheidung bietet einen leicht zugänglichen indirekten Nachweis über den Erfolg einer ovulationshemmenden bzw. ovulationsauslösenden Therapie.

Unsere Erkenntnisse über die Regulationen im Zyklus stammen aus Tierversuchen, die auf den Menschen nicht ohne weiteres übertragen werden können.

Mit diesem Vorbehalt wird zur Zeit die Ansicht vertreten, daß die zyklischen Vorgänge im Ovarium der Frau das Ergebnis ständiger reziproker Beeinflussungen zwischen gonadotroper Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens und der Ovarialfunktion sind (DICZFALUSY, LAURITZEN, 26).

Dieses Wissen bildet die Grundlage zum Verständnis der Wirkungsmechanismen der Ovulationshemmung und Ovulationsauslösung.

II. ALLGEMEINER TEIL

A. Ovulationshemmung

1) Wirkungsmechanismus

Wie die endogene Produktion von Östrogenen und Progesteron zur zentralen Rückhemmung führt, so können auch parenteral oder oral verabreichte Östrogene und Progestagene die Gonadotropinsekretion im Hypophysenvorderlappen (HVL) und damit die Ovarialfunktion bremsen (BICKENBACH und E.DAUME, 59).

Der Wirkungsmechanismus der Östrogen-Progestagen-Präparate läßt sich wie folgt erklären:

- die Ovulation wird durch eine zentrale Hemmung der beiden hypophysären gonadotropen Hormone FSH (follikelstimulierenden Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon) unterdrückt. Durch das Fehlen des zentralen Impulses erfolgt eine Ruhigstellung der Ovarien (BRENNAN, 10; BUCHHOLZ, 13, 14; DUKES, 30; GESENIUS, 37; HALLER, 42, 43; JUNKMANN, 54, 55; R.KAISER, 58; MARTI, 78; PINCUS, 88; REES, 92; SAUNDERS, 98; STAEMMLER, 101; SUCHOWSKY, 102; UFER, 107). Ein völliges Sistieren der Gonadotropinsekretion erscheint nicht erforderlich zu sein; denn es genügt bereits zur Ovulationshemmung den präovulatorischen Gonadotropinanstieg zu unterdrücken. Die Östrogen- und Pregnandiolwerte sind damit zwangsläufig erniedrigt.
- die Ovulation wird durch eine direkte Wirkung auf das Ovarium gehemmt.
Dabei soll die Reaktionsfähigkeit des Ovariums gegenüber der unbeeinflussten Gonadotropinstimulierung vermindert sein (BROWN, u. Mitarb., 11, 12; Heller, 50; LORAIN, 72; LUNENFELD, 73; MATSUMOTO u. Mitarb., 79).
- die Ovulation bleibt durch Veränderung des Quotienten FSH/LH aus, der für das terminale Wachstum des Follikels von entscheidender Bedeutung zu sein scheint (BRENNAN, 10; BROWN u. Mitarb., 11; NELSON u. PATANELLI, 80; OVERBECK, 82; SCHREINER, 99).

Nach den Angaben der meisten Autoren steht die zentrale Hemmung außer Frage. Eine zusätzliche direkte Wirkung auf die Ovarien ist nicht sicher auszuschließen und bleibt vorerst noch ungeklärt.

2) Ovulationshemmende Substanzen

Es zeigte sich in der Praxis, daß das normale Zusammenspiel zwischen Hypophyse und Ovarien durch jede der drei Keimdrüsenhormongruppen (Androgene, Östrogene und Progestagene) relativ leicht unterbrochen werden kann.

Die **A n d r o g e n e** scheiden wegen ihrer virilisierenden Wirkung auf die Frau zur Ovulationshemmung aus.

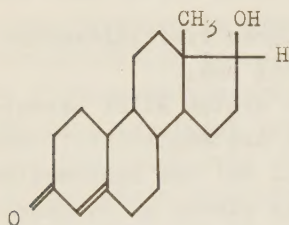
Die **Ö s t r o g e n e** scheinen auf den ersten Blick wesentlich besser geeignet zu sein. Es besteht die Möglichkeit durch Östrogene allein die Ovulation zu hemmen. Bei der Dauermedikation mit Östrogenen kommt es jedoch immer wieder zu Durchbruchblutungen, die eine Erhöhung der Östrogenzufuhr erforderlich machen.

P r o g e s t e r o n-ähnliche Stoffe: Progesteron selbst hat nur eine schwache Hemmwirkung, es sind demnach relativ hohe Dosen zur Ovulationsunterdrückung notwendig. BICKENBACH und PAULIKOVICS (4) konnten bereits im Jahre 1944 mit 20 mg Progesteron intramuskulär täglich den Eisprung ausschalten. Bei oraler Medikation ist Progesteron schwächer wirksam. PINCUS (87) gelang es mit täglich 300 mg Progesteron die Ovulation zu unterdrücken. Nach TYLER (106) sind sogar 750 - 1000 mg Progesteron per os nötig, um den gleichen Effekt zu erreichen. Dagegen sind synthetische Stoffe mit Progesteronwirkung bei oraler Applikation schon in verhältnismäßig geringen Dosen gute Ovulationshemmer.

Die synthetischen Gestagene werden als **P r o g e s t a g e n e** bezeichnet. Diese Stoffe vermögen im sogenannten Clauberg-Test das proliferierte, mit Östrogenen vorbehandelte, Endometrium des Kaninchens in die prägravide Phase umzuwandeln. Im Gegensatz zu den genuinen Gestagenen besitzen die synthetischen Progestagene jedoch im Oxytocintest am Tier keine schwanger-

schaftserhaltende Wirkung. Im Vergleich zum Progesteron wirken die Progestagene zentral stark hemmend auf die gonadotrope HVL-Funktion. Bei der alleinigen Anwendung von Progestagenen hat man jedoch mit der Möglichkeit von Virilisierungserscheinungen zu rechnen.

Unter den chemisch unterschiedlichen Progestagenen haben vor allem die Derivate des 19-Nortestosterons klinische Bedeutung erlangt:



19-Nortestosteron

Diese leiten sich von einem Testosteronmolekül ab, dem die Methylgruppe mit dem C-Atom 19 zwischen dem ersten und zweiten Benzolring fehlt. Als besonderer Vorteil dieser Derivate wurde ihre volle Wirksamkeit bei oraler Applikation angesehen, die darauf beruht, daß sie nicht in der Leber abgebaut werden. Auch lassen sich bei zyklusgerechter Gabe mit einer geringen Dosis die verschiedenen gestagenen Wirkungen hervorrufen, wie die sekretorische Transformation des mit Östrogenen vorbehandelten Endometriums, der thermogenetische Effekt, sowie die Veränderungen des Vaginalabstriches und des Zervixsekretes.

3) Anwendungsweise der Ovulationshemmer

Acht Zyklen der eigenen Untersuchungen wurden mit der einphasigen Kombination von Östrogen-Progestagen und zwei Zyklen nach der Zweiphasen- oder Sequentialmethode behandelt. Auf den wesentlichen Unterschied dieser beiden Behandlungsarten soll deswegen noch kurz eingegangen werden.

Bei der einphasigen Kombinationstherapie nach PINCUS wird vom 5. bis 24. (bzw. 25.) Zyklustag eine Östrogen-Progestagen-Kombinationstablette gegeben. Von diesen Östrogen-Progestagen-Präparaten muß man nach JUNKMANN (55) fordern, daß

- beide Kombinationspartner eine starke zentrale Hemmwirkung auf

die hypophysäre Gonadotropinsekretion und auf die Ovulation besitzen;

- die periphere Östrogen- und Gestagenwirkung stark genug ist, um den durch die hypophysäre Hemmung bedingten Ausfall an körpereigenen Östrogenen und Gestagenen zu kompensieren.

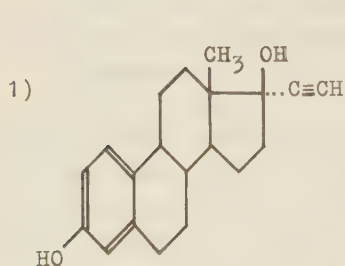
Bei der Zweiphasenmethode nach R.KAISER (58) oder der Sequentialtherapie nach GOLDZIEHER (39) wird vom 5. bis 19. Zyklustag ein Östrogen allein, vom 20. bis 24. Zyklustag die Kombination Östrogen/Progestagen verabreicht. Durch diese Art der Behandlung wird ein natürlicherer Aufbau der Uterusschleimhaut erreicht, der mehr den physiologischen Zyklusverhältnissen am Endometrium entspricht. Der wesentliche Unterschied gegenüber der einphasigen PINCUS-Methode besteht darin, daß die Ovulationshemmung lediglich durch das Östrogen erfolgt. Der Wirkungsmechanismus wird mit der alleinigen Hemmung der hypophysären FSH-Sekretion erklärt (AYDAR u. GREENBLATT,3; GREENBLATT,40). Die kurzfristige anschließende Zufuhr einer Östrogen/Progestagen-Kombination gewährleistet einen regulären Blutungsablauf.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Substanzen zur Ovulationshemmung angewandt:

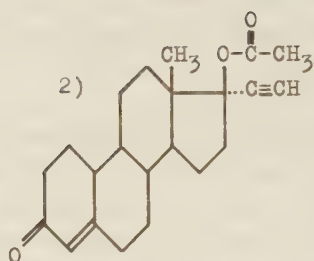
Östrogen	mg	Progestagen	mg	Handelsname
17 α -Äthinyl- östradiol	0,05	17 α -Äthinyl-	1,0	---
	0,05	19-nortesto-	2,5	Etalontin
	0,05	steronacetat	4,0	Anovlar
17 α -Äthinyl- Östradiol-3- methyläther	0,10	17 α -Äthinyl- 4-östren-3 β , 17- β -dioldiac.	1,0	Ovulen

Formeln in Abb.1 (Seite 6)

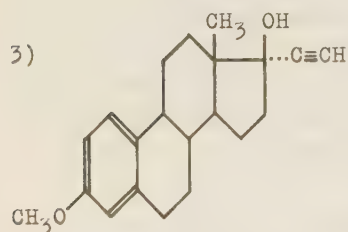
Abbildung Nr. 1



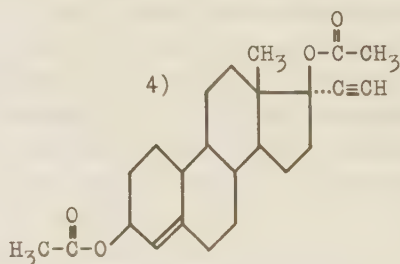
17 α -Äthinylöstradiol



17 α -Äthinyl-19-nor-testosteron-acetat



17 α -Äthinylöstradiol-3-methyläther



17 α -Äthinyl-4-östren-3 β ,17 β -dioldiacetat

4) Nachweis der Ovulationshemmung

Die unterdrückte Ovulation in mit Östrogen-Progestagen-Kombinationen behandelten Zyklen läßt sich durch die unten angeführten Befunde nachweisen (HALLER,42; KIRCHHOFF,60; PEETERS u. Mitarb.,85,86; ROCK,94):

- fehlender Basaltemperaturanstieg in der zweiten Zyklushälfte. Dieser Befund ist nur bei der Zweiphasenmethode verwertbar. Bei der Einphasenmethode ist wegen des thermogenetischen Effekts des Progestagen-Anteils der Basaltemperaturverlauf nicht beweisend.

- Ausbleiben des Pregnandiolanstieges in der zweiten Zyklushälfte.
Die gebräuchlichen oralen Progestagene werden im Gegensatz zum Progesteron nicht als Pregnandiol ausgeschieden (JUNKMANN, 55). Die mangelnde Progesteronbildung als Folge der gehemmten Ovulation läßt sich somit an den niedrigen Werten des Harnpregnandiols feststellen.
- reduzierte Gonadotropin- und Östrogenausscheidung in der Zyklusmitte.
- Fehlen von Karyopyknose und Acidophilie im Vaginalsmear kurz vor dem Ovulationstermin. Diese Untersuchung ist bei der Zweiphasenmethode nicht anwendbar.
- Fehlen der typischen prämenstruellen Transformation des Endometriums. Die Drüsen sind relativ klein und spärlich, das Stroma ist ödematös aufgelockert. Auch dieser Befund ist bei der Zweiphasenmethode nicht beweisend.
- Fehlen frischer Corpora lutea in den ersten Tagen der zweiten Zyklushälfte.
- Ausbleiben einer Konzeption in sogenannten "ungeschützten" Zyklen.

Wie obige Zusammenstellung zeigt, haften fast allen angeführten Befunden Mängel an. Lediglich die Hormonanalysen sind unabhängig von den verschiedenen Therapieformen. Speziell die Pregnandiolausscheidung liefert einen leicht zugänglichen indirekten Nachweis einer gehemmten Ovulation.

B) Ovulationsauslösung

1) Wirkungsmechanismus

Eine Therapie der hypogonadotropen Amenorrhoe ist theoretisch auf zwei Wegen denkbar:

- durch die Normalisierung der Gonadotropinsekretion.

Die Vorgänge im Hypothalamus sind nur sehr unsicher zu beeinflussen. Theoretisch müßte eine Behandlung mit dem gonadotropinfreisetzenden Faktor (GRF) möglich sein.

Über die Existenz hypothalamischer Hormone, welche die Sekretion von FSH stimulieren sollen, ist zur Zeit erst sehr wenig bekannt.

Sehr gute Beweise hat man heute für die Existenz eines "releasing factors" für die Sekretion von LH (GUILLEMIN, 41).

Dieser LH-releasing factor hypothalamischen Ursprungs scheint ein kleines Polypeptid mit einem Molekulargewicht zwischen 1000 und 1500 zu sein. In vorläufigen Experimenten konnte die molekulare Zusammensetzung von hypothalamischem Schafs-LRF als ein Dekapeptid wie folgt festgelegt werden: Lys₂, Arg₍₂₎, His, Asp, Thre, Ser, Glu, Ala. Dieses hochgereinigte Material ist in der Lage, die Sekretion von LH zu stimulieren. Schon wenige Minuten nach einer einzigen intravenösen Injektion kann zirkulierendes LH als Plasmakonzentration gemessen werden. Dieses Schafs-LRF vermag auch die Ovulation und die Bildung von Corpora lutea zu stimulieren. Die LH-Sekretion kann auch bei azyklischen Versuchstieren ausgelöst werden, die eine große hypothalamische Läsion mit Beeinträchtigung der für die Regulation der HVL-Funktion notwendigen Nuclei aufweisen.

- durch eine Substitution von gonadotropen Substanzen.

Physiologischerweise finden sich extrahypophysäre Gonadotropine nur während der Schwangerschaft. Zur Ovarialstimulierung kennen wir extrahypophysäre Gonadotropine wie das menschliche Choriongonadotropin (HCG, bekannt als Predalon) und das Stutenserumgonadotropin (PMS, bekannt als Anteron).

Das HCG wird aus Schwangerenurharn gewonnen; es hat eine fast ausschließliche LH-Wirkung und stimuliert unvorbereitete

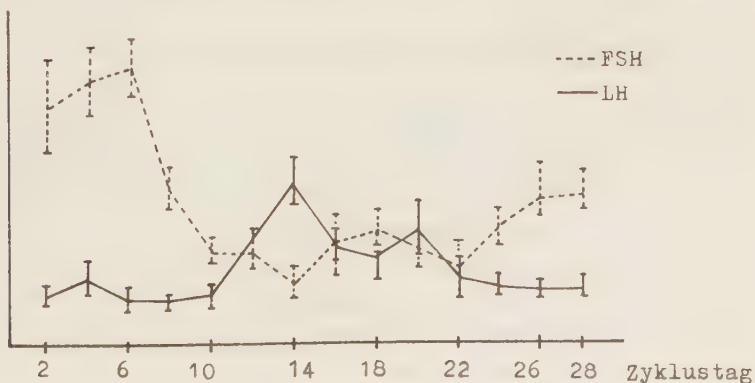
Follikel bei der Frau nicht.

Das PMS wird von besonderen Strukturen des Endometriums, den sogenannten "endometrial cups" gebildet. PMS kann nicht als vollwertiger Ersatz für hypophysäres FSH verwendet werden, da es nach Befunden von DÖRNER und HOHLWEG (29) eine vorwiegende LH-Wirkung besitzt.

Die chemische Aufarbeitung von Hypophysen, und Harn von Frauen in der Menopause ermöglicht es heute, gonadotrope Hormone menschlichen Ursprungs mit hoher FSH-Aktivität zu gewinnen und mit diesen arteigenen Wirkstoffen einen Zyklus mit Eisprung zu induzieren.

Nach Befunden des Mäuse-Uterus-Tests (KLINEFELTER) wurde bis vor kurzem angenommen, daß die Relation von FSH zu LH während des ganzen Zyklus gleichbleibt. Neue Hinweise zu diesem Problem erbrachten die Untersuchungen von FUKUSHIMA und Mitarbeitern (31). Bestätigt wurden diese Befunde von DICKEY (25), LEONE (70), WIDE und GEMZELL (110).

FUKUSHIMA bestimmte die Urinausscheidung von FSH mit dem Augmentationstest (STEELMAN, POHLEY) und von LH mit dem Ovar-Ascorbinsäure-Test (PARLOW). Zum Vergleich wurden NIH-FSH und NIH-LH als Standard eingesetzt. Die höchste FSH-Ausscheidung (Mittelwert ca. 150 μ g/24 Std.) fand sich während der Menstruation, die niedrigste zur Zyklusmitte (Mittelwert ca. 40 μ g/24 Std.). Eine LH-Aktivität war eindeutig nur zur Zyklusmitte nachzuweisen (Mittelwert ca. 10 μ g/24 Std.).



Obige Befunde zeigen ein Überwiegen von FSH in der ersten Zyklushälfte und ein Maximum von LH zur Zeit der Ovulation auf. Dementsprechend wird bei der künstlichen Ovulationsauslösung zuerst ein Präparat mit vorwiegender FSH-Aktivität verabreicht. Kurz vor dem zu erwartenden Ovulationstermin wird sodann ein LH-Stoß gegeben.

2) Indikation zur Gonadotropintherapie

Eine Behandlung mit hypophysären Gonadotropinen ist aufwendig und mit Risiken verbunden. Überstimulationen in Form von Corpus luteum-Zysten oder Polyovulationen können auftreten. Die ältere Behandlung mit Stutenserumgonadotropin (PMS) und menschlichem Choriongonadotropin (HCG) brachte nach STAEMMLER (101) nicht mehr Dauererfolge als eine Therapie mit peripheren Hormonen.

Somit ist jegliche Gonadotropintherapie nur indiziert, um eine Ovulation auszulösen und damit eine Schwangerschaft zu ermöglichen. Dabei sind Frauen mit erhöhter endogener Gonadotropinsekretion ausgeschlossen, wie sie z.B. bei Klimakterium praecox, bei Keimdrüsenagenesien und bei erworbenen Verletzungen des Keimgewebes vorkommt.

Eine Gonadotropinbehandlung ist demnach nur bei Frauen mit dringendem Kinderwunsch angezeigt, bei denen irgendeine Form der Anovulation mit nicht erhöhter endogener Gonadotropinsekretion vorliegt.

3) Anwendungsweise der gonadotropen Präparate

Ein feststehendes Behandlungsschema für eine Gonadotropinbehandlung läßt sich nicht aufstellen. Nach LUNENFELD (74) muß auf die Aktivität und das FSH/LH-Verhältnis der verschiedenen Präparate Rücksicht genommen werden.

E.DAUME von der ersten Universitäts-Frauenklinik München bevorzugt zur Zeit folgenden Therapieplan:

8 - 12 Tage je 1000 E HMG (bzw. 15 mg SH-820 = 1 Ampulle), danach

5 Tage je 5000 E HCG

HMG (Humegon):

1000 E HMG entsprechen 5,3 mg NIH-FSH-S₁. Die LH-Aktivität von 1000 E HMG entspricht im Ascorbinsäuretest der von 2000 mg HMG-24.

SH-820 (Charge II):

dies ist ein durch fraktionierte Aussalzungen und Methanolfällungen gereinigter Schafshypophysenextrakt, der auf FSH-Wirksamkeit angereichert wurde. Eine Ampulle des Präparates enthält 15 mg Substanz mit der Wirksamkeit, die 12 mg des NIH-FSH-S₂ Standardpräparates entspricht. Die LH-Wirksamkeit von 15 mg SH-820 entspricht etwa der von 1/2 mg NIH-LH-S₃ Standard.

HCG (Predalon):

die spezifische gonadotrope Wirkung einer IE entspricht der Wirkung von 0,1 mg des internationalen Standardpräparates.

4) Nachweis der Ovulation

Nach RAUSCHER (91) sind als Beweis für die stattgefundene Ovulation nur:

die Schwangerschaft oder
der Nachweis der Eizelle anzusehen.

Dieser direkte Ovulationsnachweis läßt sich naturgemäß nicht immer führen. So ist man gezwungen auf indirektem Wege bestimmte Kriterien heranzuziehen, die mit großer Wahrscheinlichkeit für einen Eisprung sprechen, nämlich:

- die Erhöhung der Pregndiolausscheidung.

Ein Anstieg um mindestens 1,5 mg/24 Std. gegenüber den Ausgangswerten spricht nach DAUME und R.KAISER (22) für eine Ovulation.

- die sekretorische Umwandlung des Endometriums.

- ein biphasischer Verlauf der Basaltemperatur, und

- zyklusgerechte Veränderungen am Vaginalepithel und im Zervixsekret.

5) Literaturüberblick über bisherige Ergebnisse

Der Gedanke der Gonadotropintherapie geht auf Arbeiten der Jahre 1930 - 1945 zurück (ANSELMINO,1; BÜTTNER,15; DAVIS,23; GOECKE,38; HAMBLÉN,44-48;NOVAK,81; RYDBERG,96,97; VÖGE,109; WESTMANN,111,112; ZONDEK,121).

Für eine medikamentöse Ovulationsauslösung standen bisher in den Östrogenen, Gestagenen und tierischen Gonadotropinen nur sehr unzulängliche Präparate zur Verfügung (DAUME u. DÖRNER,21; DÖRNER,HOHLWEG,DAUME,28; KOTZ u. HERRMANN,66,67; STAEMMLER,101). Die chemischen Unterschiede der Proteohormone verschiedener Tierspezies, die Bildung von Antikörpern gegen heterologe Gonadotropine und die therapeutischen Erfahrungen mit tierischen Gonadotropinen waren Anlaß, Präparate aus menschlichem Ausgangsmaterial herzustellen und klinisch zu erproben.

BORTH und Mitarbeiter konnten schon 1954 (7) und 1957 (8) aufzeigen, daß das menschliche Menopausengonadotropin (HMG) die Gonaden bei hypophysektomierten Laboratoriumstieren wirkungsvoll stimulierte. 1959 (9) wiesen dieselben Autoren auf die effektvolle Beeinflussung der Eierstocksfunktion durch HMG auch beim Menschen hin.

GEMZELL und Mitarbeiter (33) berichteten 1958 erstmals über die Behandlung von Amenorrhöen mit gonadotropen Extrakten, die aus menschlichen Hypophysen gewonnen wurden (HHG).

Einen kurzen Überblick über den therapeutischen Erfolg dieser Ovulationsauslöseversuche mit menschlichen Gonadotropinen (HHG/HCG und HMG/HCG) soll die folgende Zusammenstellung (Seite 13) geben.

Lit. Nr.	Autor	Präparat	Grav.	Anzahl Feten
34	GEMZELL u.Mit.	HHG + HCG	1	Zwillinge 1)
32	GEMZELL	"	8	4 x Mehrlinge 1) 4 x S)
35	GEMZELL u.Mit.	"	1	Einling 1)
35	GEMZELL u.Mit.	"	43	20 x Einlinge davon: 1 A) 14 x Zwillinge davon: 3 A) 9 x Mehrlinge davon: 7 A)
19	CROOKE u.Mit.	"	1	S)
20	CROOKE u.Mit.	"	4	3 x Einlinge davon: 1 +) 1 x Zwillinge davon: 1 Zw. +)
5	BETTENDORF u.Mit.	"	1	Zwillinge A) in 30. SSW
69	LIGGINS u.Mit.	"	1	Fünflinge alle lebend!
75	LUNENFELD	HMG + HCG	16	?
76	LUNENFELD	"	3	?
22	DAUME u. KAISER	"	2	Zwillinge 1) Einling 1)
--	DAUME xx)	"	2	Einling A) in der 12. SSW Sechslinge A) in der 28. SSW
83	PALMER u.Mit.	"	2	?
105	TSCHERNE	"	2	Einlinge 1)

Zeichenerklärung:

1) = lebend; A) = Abort; +) = verstorben; S) = zur Zeit der Berichterstattung war die Schwangerschaft noch nicht beendet; xx) = noch unveröffentlichte Fälle!

C) Biosynthese des Progesterons und dessen Abbau zu Pregnandiol

Pregnandiol wurde erstmals 1929 von BUTENANDT (16) und MARRIAN (77) aus dem Harn schwangerer Frauen in kristalliner Form dargestellt. 1934 gelang es BUTENANDT und SCHMIDT-THOME (17) das inaktive Pregnandiol in das aktive Progesteron überzuführen. Damit konnte gleichzeitig bewiesen werden, daß der diskundäre Alkohol ein Abbauprodukt des Progesterons ist.

Progesteron stellt nicht nur im Stoffwechsel der Nebennierensteroiden, sondern auch in der Sexualhormonsynthese ein wesentliches Zwischenglied dar (PLOTZ, 90; ZANDER, 114, 116). Als Hormon kann jedoch nur das von den Granulosaluteinzellen des Corpus luteum und dem Synzytium der Plazentazotten gebildete Progesteron bezeichnet werden.

Progesteron ist aber nicht das einzige natürlich vorkommende Gestagen. Außer ihm weisen noch zwei andere Substanzen gestagene Aktivität auf, nämlich das Δ^4 -3-Ketopregnen-20 α -ol und das Δ^4 -3-Ketopregnen-20 β -ol (ZANDER, 116, 117).

Im Blut ist Progesteron zum größten Teil nur sehr locker gebunden; es findet sich aber in großer Menge im Körperfett (DODDS, 27; ZARROW, 120). Progesteronbestimmungen im Blutplasma ergaben eindeutig, daß es im Zyklus bereits zwei Tage vor der Ovulation vermehrt vorhanden ist, kurz nach dem Follikelsprung wieder etwas absinkt, um am 21. Zyklustag den Höhepunkt zu erreichen (ZANDER, 118). Diese Ergebnisse stimmen mit den von R. KAISER (56) durch Harn-Pregnandiolbestimmungen gewonnenen Befunden überein.

Die Inaktivierung des Progesterons zu Pregnandiol und die Veresterung mit der Glukuronsäure erfolgt zum größten Teil in der Leber (ZANDER, 116), wahrscheinlich auch in den Nieren (FUKUSHIMA, 31; PEARLMAN, 84). Progesteron selbst wird normalerweise nicht mit dem Harn ausgeschieden. Die Ausscheidung der inaktivierten Progesteron-Metaboliten erfolgt durch die Nieren, zu einem großen Teil auch durch die Galle (ROGERS, 95) in den Intestinaltrakt. Im Stuhl von Frauen, denen radioaktives Progesteron injiziert wurde, konnte radioaktives Material gefunden werden (DAVIS u. Mitarbeiter, 24).

Intramuskulär injiziertes Progesteron wird etwa zu 10 - 17% als Pregnandiol durch die Nieren ausgeschieden (HAMMERSTEIN, 49; KLOPPER, 62, 64; PLOTZ, 89; ZANDER, 115).

Das chemische Ausgangsmaterial für die Bildung des Progesterons, allgemein aller Steroidhormone, ist die aktivierte Essigsäure, das Acetyl-Coenzym A (BLOCH, 6; PLOTZ, 90; ZANDER, 119). Über Cholesterin entsteht die unmittelbare Vorstufe aller biologisch aktiven Steroide, das Pregnenolon. Alle steroidbildenden Drüsen enthalten das Enzymsystem 3β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und Δ^4 - Δ^5 -Isomerase (ZANDER, 119), welches diese Verbindung in Progesteron umwandelt.

Bei der Ausscheidung wird Progesteron zunächst durch Reduktion im Ring A, über das Zwischenprodukt Pregnan-3,20-dion, zu Pregnanolon inaktiviert (LAURITZEN, 68). Durch die Hydroxylgruppe am C-Atom 3 ist das Pregnanolon befähigt mit der Uridin-Diphosphat-Glukuronsäure (UDP) zu reagieren. Von dieser wird die Glukuronsäure - ohne selbst frei zu werden - auf den Akzeptor Pregnanolon übertragen. Durch die Reduktion der letzten ungesättigten Ketogruppe am C-Atom 20 entsteht schließlich das völlig inaktive 5β -Pregnan-3 α -20- α diol-glukuronid. Daneben besteht noch der weniger bedeutsame Abbauweg über Allopregnanolon zu Allopregnandiol. Somit ist das nur fettlösliche Progesteron in das wasserlösliche, und damit harnfähige Pregnandiol übergeführt. Pregnandiol hat die Summenformel $C_{21}H_{36}O_2$ und ein Molekulargewicht von 320.

Strukturformeln siehe Abbildung Nr. 2 (Seite 16)

III. M E T H O D I S C H E R T E I L

A) Die quantitative Bestimmung des Pregnandiols im Harn

Seit der Entdeckung des Pregnandiols durch BUTENANDT (16) und MARRIAN (77) im Jahre 1929 wurden viele Methoden zu seiner Bestimmung aus dem Harn angegeben.

Die Möglichkeiten des Pregnandiolfachweises lassen sich in zwei Hauptrichtungen aufteilen:

- Nachweis des sogenannten Pregnandiolkomplexes in Form des Natriumsalzes (VENNING u. BROWNE, 108) oder des Bariumsalses (WESTPHAL, 113).
- Nachweis des durch Hydrolyse abgespaltenen freien Pregnandiols (ASTWOOD u. JONES, 2; HUBER, 52; KLOPPER, MICHIE und BROWN, 63; u.v.a.)

Wesentliche Fortschritte auf dem Weg zum exakten Pregnandiolnachweis brachte die Einführung der Schwefelsäurereaktion mit anschließender Kolorimetrie durch TALBOT und Mitarbeiter (104) und der Präzipitation durch SOMMERVILLE und Mitarbeiter (100).

Die Methode nach KLOPPER, MICHIE und BROWN (63) schließt diese Verbesserungen in sich ein und weist nach COYLE (18), HUIS IN'T VELD (53) und HAMMERSTEIN (49) die größte Genauigkeit unter den gebräuchlichen Verfahren auf.

B) Das Verfahren nach A.KLOPPER, E.A.MICHIE und J.B.BROWN (63,61)

1) Hydrolyse des Natriumpregnandiolglukuronids

Extraktion der Steroidfraktion

Permanganatoxydation

Während 24 Stunden werden die einzelnen Urinportionen vereinigt und bei 4° Celsius aufgehoben. Ein Zwanzigstel dieser Menge verdünnt man mit destilliertem Wasser auf 150 ml, fügt 50 ml Toluol und einige Siedekugeln hinzu und bringt das Gemisch in einem 500 ml Rundkolben unter einem Rückflußkühler zum Sieden. Zur Hydrolyse gießt man 15 ml konzentrierte Salzsäure durch den Rückflußkühler (er dient zur Aufrechterhaltung des pH-Wertes) in das siedende Gemisch und läßt 10 min. kochen. Anschließend kühlt man den Kolben rasch unter fließendem Wasser ab, füllt das Gemisch

in einen Scheidetrichter, läßt es absetzen, die Urinschicht wieder in den Kolben laufen, fügt 50 ml Toluol hinzu und extrahiert nochmals 10 min.. Nach rascher Abkühlung werden die beiden Toluolextrakte im Scheidetrichter vereinigt.

Der Toluolextrakt wird mit 25 ml einer 25% Natriumchlorid enthaltenden 1 n-Natronlauge ausgewaschen und getrennt. In der wässerigen Schicht, die einschließlich der bräunlich-grauen Abscheidung zwischen den beiden Phasen verworfen wird, befinden sich die sauren und phenolischen Steroidfraktionen.

Die Toluolphase wird sodann 10 min. lang mit 50 ml einer frisch zubereiteten 4% Kaliumpermanganat enthaltenden 1 n-Natronlauge geschüttelt. Durch die Permanganatoxydation im alkalischen Milieu werden jene Verunreinigungen entfernt, welche wahrscheinlich Abbauprodukte des Pregnantriol sind.

Die wässerige Permanganatschicht wird abgelassen und die Toluol-schicht ca. 4 - 5 mal mit je 50 ml destilliertem Wasser bis zur völligen Entfärbung gewaschen. Um die letzten Reste der durch den Braunstein gebildeten Emulsion zu entfernen, wird die Toluollösung durch ein Porzellanfilter mit der Porengröße G_4 unter dem Sog der Wasserstrahlpumpe filtriert. Der Scheidetrichter und der Filter werden mit einigen ml Toluol nachgespült. Nun destilliert man die Lösung bis auf ca. 10 ml ein und läßt sie auf Zimmertemperatur abkühlen.

2) Die erste Chromatographie

Ein Chromatogrammtubus wird mit etwas Watte, 3,0 g Aluminiumoxyd (Aktivität nach der Brockmann-Skala 4) und ca. 0,5 g Quarzsand (Original Merck) zum Schutz der Aluminiumoxydschicht beschickt. Man feuchtet die Säule mit etwas Benzol an, schüttet den Toluolextrakt nach, spült den Kolben mit einer kleinen Menge Benzol aus und läßt es ebenfalls durch die Chromatogrammsäule laufen. Nach dem Leerlaufen eluiert man die Säule zunächst mit 25 ml Benzol, das 0,8 % absoluten Alkohol enthält. In diesem Eluat sind restliche Harnpigmente und schneller laufende Steroide enthalten, es wird verworfen. Anschließend löst man mit 12 ml Benzol das 3% absoluten Alkohol enthält, das gesamte Pregnandiol aus der Aluminiumoxydsäule heraus und bringt das Eluat über einem Wasserbad zur Trockne.

3) Acetylierung und zweite Chromatographie

Den Pregnandiolrückstand löst man in 2 ml Benzol, fügt 2 ml Acetylchlorid hinzu, verschließt das Kölbchen und läßt das Gemisch eine reichliche Stunde reagieren. Es bildet sich dabei Pregnandioldiacetat. Durch die Acetylierung mit nachfolgender Chromatographie wird eine genauere Trennung des Pregnandiol von verwandten Steroiden erreicht und so eine größere Reinheit erzielt.

Man verdünnt sodann mit 25 ml Petroläther, gießt die Lösung in einen Scheidetrichter um und wäscht das überschüssige Acetylchlorid zuerst einmal mit 50 ml destilliertem Wasser aus, dann nacheinander mit 25 ml 8% wässriger Natriumbikarbonatlösung und zweimal mit je 25 ml Aqua destillata. Die wässrige Phase wird sorgfältig abgelassen.

Der Chromatogrammtubus wird wie beim ersten Mal gefüllt, nur feuchtet man jetzt mit Petroläther an. Nach vollständigem Durchlaufen der Pregnandioldiacetat-Petroläther-Lösung eluiert man mit 15 ml Benzol. Das Benzol wird abdestilliert und der Rückstand bestehend aus reinem 5 β -Pregnan-3 α -20 α -diol-diacetat mindestens 1 Stunde offen zum Trocknen aufbewahrt.

4) Färbung und Messung

Nach Zugabe von 10 ml konzentrierter Schwefelsäure zu dem trockenen Rückstand wird das Kölbchen verschlossen, gut umgeschüttelt und 17 Stunden in ein Wasserbad von 27,0° Celsius gestellt. Nach dieser Zeit steigt die Farbdichte nur noch sehr gering an, so daß es keine Rolle spielt, ob die Messung sofort oder 1/2 Stunde später durchgeführt wird. Die Reaktion folgt dem Beer'schen Gesetz. Die Farbdichte des entstandenen gelben Farbkomplexes mißt man bei einer Wellenlänge von 430 m μ gegen reine konzentrierte Schwefelsäure im Beckman-Quarz-Spektrophotometer. Mit Hilfe einer Eichkurve ermittelt man aus den abgelesenen Extinktionswerten den Gehalt des Pregnandioldiacetats in 1/20 der 24-Stunden-Harnmenge. Den Wert des reinen Pregnandiols erhält man durch Multiplikation mit dem Faktor 0,8, der dem Verhältnis der Molekulargewichte entspricht. Die Multiplikation dieses errechneten Wertes mit 20 ergibt dann die Tagesausscheidung des Pregnandiol im Urin.

Bei Recovery-Versuchen hatten KLOPPER und Mitarbeiter (63) eine Wiederfindungsquote von 72 - 117%; bei Pregnandiolumengen von über 1,0 mg/24 Std. werden über 90% wiedergefunden. HAMMERSTEIN (49) gibt bei entsprechenden Versuchen einen Wert von $84 \pm 12,5\%$ an.

An Hand von sechs eigenen Wiederfindungsversuchen konnte ein Arbeitsverlust von 15 - 20% festgestellt werden.

Dieser Fehler ist in den berichteten Werten **n i c h t** berücksichtigt!

C) Die Pregnandiolausscheidung im Harn

1) im normalen Zyklus

Als normale Pregnandiolausscheidung während der Corpus luteum-Phase werden in der Literatur folgende Werte angegeben:

Autor	Zyklusphase	Variation
KLOPPER (63)	"Basis-Pregnandiol"	0,3 - 1,4 mg
KLOPPER (63)	Lutealphase	2,8 - 4,1 mg
KAISER (57)	"	1,5 - 3,3 mg
LORAINÉ (71)	"	0,7 - 6,6 mg
HAMMERSTEIN (49)	"	3,5 - 7,3 mg

Pregnandiolwerte in mg/24 Std.

Wie obige Tabelle zeigt, ergeben sich bei den einzelnen Autoren für die normalen Pregnandiolwerte in der Corpus luteum-Phase erhebliche Unterschiede.

Die graphische Darstellung (Abbildung Nr.3) zeigt ein normales Profil der Pregnandiolausscheidung während eines normalen ovulatorischen Zyklus (nach KLOPPER).

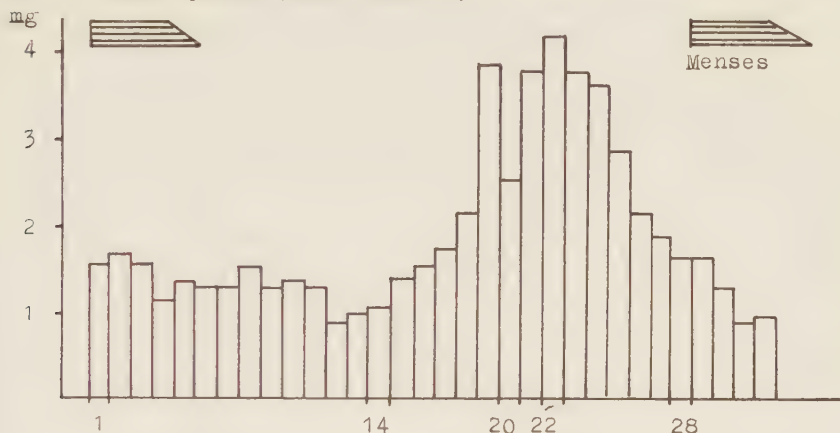


Abbildung Nr. 3 Pregnandiolwerte in mg/24 Std.

2) während der Schwangerschaft

KAISER (57) und KLOPPER und Mitarbeiter (65) finden in den ersten Monaten der Schwangerschaft eine Pregnandiolausscheidung von etwa 10 mg/24 Std.. In den letzten Monaten steigt dieser Wert auf etwa 20 - 60 mg/24 Std. an.

3) unter ovulationshemmender Medikation

Unter Ovulationshemmern veranschlagt ROCK (93) den Pregnandiolwert auf 10% des Kontrollwertes im unbehandelten Normalzyklus. Vergleichbare Untersuchungen von SWYER (103) mit 0,05 mg ÄÖ + 4,0 mg ANTA ergeben Pregnandiolwerte zwischen 0,5 - 2,1 mg/24 Std. bei gehemmter Ovulation in der zweiten Zyklushälfte. ROCK, GARCIA, PINCUS (93,94), GREENBLATT (40) und HERRMANN (51) berichten sogar von Werten zwischen 0,0 - 0,4 mg/24 Std..

IV. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

Die eigenen Untersuchungen befassen sich mit der Pregnandiol-ausscheidung im Harn:

A) bei Frauen mit normalen Zyklen

Diese Frauen waren für die späteren Untersuchungen mit Ovulationshemmern vorgesehen. Die Pregnandiolausscheidung wurde an acht verschiedenen Tagen, jeweils immer zwischen dem 17. und 27. Zyklustag bestimmt. Diese Werte dienen nur zur Kontrolle gegenüber denen unter Ovulationshemmern. Sie sind in der folgenden Gruppe (B-1) mit angeführt.

B) unter Medikation von Ovulationshemmern:

1. bei Frauen mit normalen Zyklen (s.o.), die verschiedene Östrogen-Progestagen-Präparate zur Kontrazeption erhielten.

In dieser Gruppe wurde jeweils an acht aufeinanderfolgenden Tagen, in dem Zeitraum zwischen dem 11. und 26. Zyklustag die Pregnandiolausscheidung bestimmt.

2. bei Frauen mit pathologischen Zyklen, bei denen die Gabe der Östrogen-Progestagen-Präparate die Therapie zur Zyklusregulierung darstellte. In dieser Gruppe konnten nur jeweils drei Analysen pro Zyklus vorgenommen werden. Die Patientinnen wurden angewiesen, an jeweils drei bestimmten Tagen den 24-Stundenurin zu sammeln. Diese Tage entsprachen immer ungefähr der Mitte der Follikelphase, dem Ovulationstermin und dem Höhepunkt der Corpus luteum-Phase.

C) unter einer Gonadotropintherapie zur Ovarialstimulation
bei amenorrhöischen Frauen

In dieser Gruppe von Frauen mit sekundärer Ovarialinsuffizienz wurde jeweils ein Pregnandiolwert einen Tag vor Beginn der Gonadotropintherapie als Ausgangswert bestimmt. Unter der Therapie wurde immer am fünften Tag und dann im ungefähren

Abstand von 4 - 5 Tagen eine Pregnandiolbestimmung vorgenommen. Im Mittel wurden pro Kur sechs Analysen durchgeführt.

Anmerkung:

Die Pregnandiolbestimmungen zu verschiedenen Zeiten der zweiten Zyklushälfte in Gruppe A und B erfolgten aus technischen Gründen (ambulante Fälle!).

Die Mittelwerte sind nur bedingt vergleichbar, da:

- nicht immer von gleichen Zyklustagen Meßwerte vorliegen und
- die Anzahl der Bestimmungen pro Zyklus schwankt.

Trotz dieser Einschränkungen kann aus den erhobenen Befunden dennoch beurteilt werden, ob das Kriterium Pregnandiolwert für einen ovulatorischen Zyklus spricht, da aus der Abbildung Nr. 3 (Seite 21) hervorgeht, daß die in der Follikelphase erreichten Pregnandiolwerte während der Corpus luteum-Phase immer überschritten werden!

KASUISTIK zu A und B-1

In dieser Gruppe wurde die Pregnandiolausscheidung von 3 Frauen im Alter zwischen 22 und 30 Jahren mit normaler Zyklusanamnese untersucht.

Fall I

Frl. R.Ar. 22 Jahre O-para, Ø Abort
Regelanamnese: Menarche mit 12 Jahren
28 - 32/8 Tage

1. Zyklus: unbehandelter Normalzyklus

Basaltemperatur: biphasisch, Anstieg am 14. Zyklustag
Pregnandiolbestimmung: vom 16.-23. Zyklustag
Pregnandiolausscheidung: Mittelwert: 2,97 mg/24 Std.
maximal: 3,40 mg/24 Std.

Abbildung Nr. 6

2. Zyklus: Zweiphasenmethode

0,05 mg ÄÖ vom 5.-19. Zyklustag
0,05 mg ÄÖ + 2,5 mg ANTA vom 20.-24. Zyklustag
BT: Anstieg erst am 21. Zyklustag, es handelt sich
um den thermogenetischen Effekt des zugegebenen
Progestagens; unter reiner Östrogengabe fehlt
der Temperaturanstieg, was für eine Unterdrückung
der Ovulation spricht.
PD-best.: vom 15.-22. Zyklustag
PD-ausscheidung: Mittelwert: 0,5 mg/24 Std.
maximal: 0,8 mg/24 Std.

Abbildung Nr. 7

3. Zyklus: 0,05 mg ÄÖ + 1,0 mg ANTA vom 5.-24. Zyklustag

BT: uncharakteristisch
PD-best.: vom 12.-21. Zyklustag
PD-ausscheidung: Mittelwert in der
CLH-Phase: 0,4 mg/24 Std.
maximal: 0,5 mg/24 Std.

Abbildung Nr. 8

4. Zyklus: 0,05 mg ÄÖ + 2,5 mg ANTA vom 5.-24. Zyklustag
BT: uncharakteristisch
PD-best.: vom 11.-18. Zyklustag
PD-ausscheidung: Mittelwert in der
CLH-Phase: 0,7 mg/24 Std.
maximal: 0,9 mg/24 Std.

Abbildung Nr. 9

5. Zyklus: 0,05 mg ÄÖ + 4,0 mg ANTA vom 5.-24. Zyklustag
BT: uncharakteristisch
PD-best.: vom 14.-21. Zyklustag
PD-ausscheidung: Mittelwert: 0,7 mg/24 Std.
maximal: 1,4 mg/24 Std.

Abbildung Nr. 10

Fall II

Frau F.Eb. 30 Jahre 2-para, 2 Aborte
Regelanamnese: Menarche mit 14 Jahren
28 - 32/3 Tage

1. Zyklus: unbehandelter Normalzyklus
Basaltemperatur: biphasisch, Anstieg am 20.
Zyklustag, verkürzte CLH-Phase
Pregnandiolbestimmung: vom 19.-26. Zyklustag
Pregnandiolausscheidung: Mittelwert: 1,75 mg/24 Std.
maximal: 2,4 mg/24 Std.

Abbildung Nr. 11

2. Zyklus: 0,05 mg ÄÖ + 1,0 mg ANTA vom 5.-24. Zyklustag
BT: 5 Tage hypertherm am Ende des Zyklus
PD-Best.: vom 17.-24. Zyklustag
PD-ausscheidung: Mittelwert: 0,57 mg/24 Std.
maximal: 0,6 mg/24 Std.

Abbildung Nr. 12

3. Zyklus: 0,05 mg ÄÖ + 4,0 mg ANTA vom 5.-24. Zyklustag
BT: ab 5. Zyklustag hypertherm, thermogenetischer
Effekt des Progestagens
PD-best.: vom 19.-26. Zyklustag
PD-ausscheidung: Mittelwert: 0,52 mg/24 Std.
maximal: 0,9 mg/24 Std.
Abbildung Nr. 13

Fall III

Frau M.Gr. 26 Jahre 1-para, Ø Abort
Regelanamnese: Menarche mit 14 Jahren
28/5-6 Tage

1. Zyklus: unbehandelter Normalzyklus
Basaltemperatur: biphasisch, Anstieg am 15. Zyklustag
Pregnanliolbestimmung: vom 17.-27. Zyklustag
Pregnanliolausscheidung: Mittelwert: 1,52 mg/24 Std.
maximal: 2,4 mg/24 Std.
Abbildung Nr. 14
2. Zyklus: 0,05 mg ÄÖ + 1,0 mg ANTA vom 5.-24. Zyklustag
BT: 18 Tage hypertherm, fragliche Überlagerung
durch den thermogenetischen Effekt
PD-best.: vom 23.-26. Zyklustag
PD-ausscheidung: Mittelwert: 0,25 mg/24 Std.
maximal: 0,30 mg/24 Std.
Abbildung Nr. 15
3. Zyklus: Zweiphasenmethode
0,05 mg ÄÖ vom 5.-19. Zyklustag
0,05 mg ÄÖ + 2,5 mg ANTA vom 20.-24. Zyklustag
BT: Anstieg am 16. Zyklustag, 11 Tage hypertherm,
Durchbruchsovulation!
PD-best.: vom 15.-22. Zyklustag
PD-ausscheidung: Mittelwert: 1,2 mg/24 Std.
maximal: 4,2 mg/24 Std.
Abbildung Nr. 16

4. Zyklus: 0,05 mg ÄÖ + 2,5 mg ANTA vom 5.-24. Zyklustag
 BT: hypertherm, thermogenetischer Effekt
 PD-best.: vom 14.-21. Zyklustag
 PD-ausscheidung: Mittelwert: 0,35 mg/24 Std.
 maximal: 0,5 mg/24 Std.

Abbildung Nr. 17

5. Zyklus: 0,05 mg ÄÖ + 4,0 mg ANTA vom 5. - 24. Zyklustag
 BT: hypertherm ab 6. Zyklustag, thermogenetischer
 Effekt des Progestagens
 PD-best.: vom 13.-20. Zyklustag
 PD-ausscheidung: Mittelwert: 0,37 mg/24 Std.
 maximal: 0,60 mg/24 Std.

Abbildung Nr. 18

Einen Überblick über diese Untersuchungen aus Gruppe A und B-1 sollen die folgende Tabelle und die Abbildung Nr. 4 (Seite 29) geben.

Präparat	ÄÖ	ANTA	Anzahl Zyklen	Anzahl Bestim.	Mittel- wert	%-Abfall gegen Normzykl.
Sequential- methode	0,05 0,05	2,5	2 1 +)	8 7 +)	0,9 0,4 +)	57% 81% +)
--	0,05	1,0	3	9	0,4	81%
Etalontin	0,05	2,5	2	6	0,5	76%
Anovlar	0,05	4,0	3	11	0,5	76%

Pregnandiolwerte in mg/24 Std.

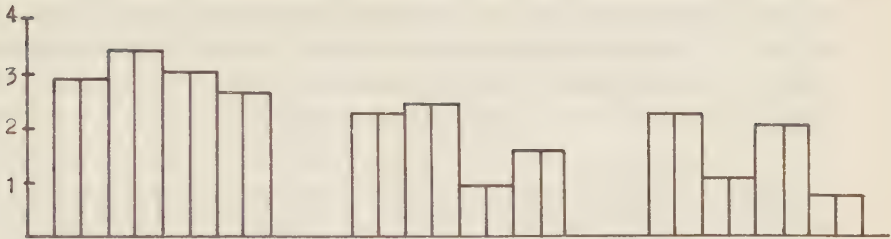
+) = ohne Berücksichtigung des hohen Wertes von
 4,2 mg/24 Std. bei der Durchbruchsovulation
 von Fall III, 3. Zyklus, Abb. 16

In der Abbildung Nr. 4 sind die Pregnandiolwerte in der Corpus luteum-Phase der unbehandelten Normalzyklen und unter den verschieden dosierten Östrogen-Progestagen-Kombinationen vergleichend graphisch dargestellt.

Fall I: R.Ar.

Fall II: F.Eb.

Fall III: M.Gr.



unbehandelter Normalzyklus



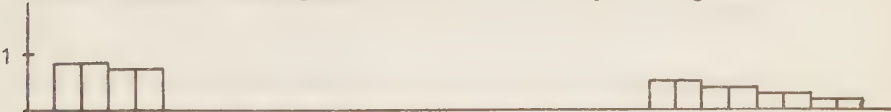
0,05 mg ÄÖ

vom 5. - 19. Zyklustag

0,05 mg ÄÖ + 2,5 mg ANTA vom 20. - 24. Zyklustag



0,05 mg ÄÖ + 1,0 mg ANTA vom 5. - 24. Zyklustag



0,05 mg ÄÖ + 2,5 mg ANTA vom 5. - 24. Zyklustag



0,05 mg ÄÖ + 4,0 mg ANTA vom 5. - 24. Zyklustag

Abbildung Nr. 4

Pregnanediolwerte in mg/24 Std.

KASUISTIK zu B-2

In dieser Gruppe wurde die Pregnandiolausscheidung von 10 Frauen mit pathologischen Zyklen im Alter zwischen 14 und 38 Jahren untersucht. Bei diesen Patientinnen stellte die Verabreichung der Östrogen-Progestagen-Präparate die Therapie zur Zyklusregulierung dar.

Die Untersuchungen seien in Form einer Tabelle dargestellt:

Patientin	Alter Jahre	Follikelphase	Ovulations- termin	CLH-Phase
C.Bö.	24	0,3	0,2	0,2
R.Ei.	24	0,5	0,5	0,5
A.Ha.	24	0,7	0,2	0,6
C.Hö.	14	0,6	0,3	0,5
F.Ke.	38	0,2	0,3	0,3
I.Me.	28	0,4	0,8	0,6
I.Sch.	30	0,4	0,3	0,3
T.Sch.	34	0,2	0,4	0,5
M.Sch.	35	0,3	0,3	0,3
I.Pf.	24	0,8	0,7	0,8
Mittelwerte:		0,44	0,43	0,46

Pregnandiolwerte in mg/24 Std.

Wie obige Zusammenstellung der Stichprobenuntersuchungen zeigt, fanden sich in der Follikel- und in der Corpus luteum-Phase gleich niedrige Pregnandiolwerte, so daß auf eine Unterdrückung der Ovulation rückgeschlossen werden darf.

Die Hemmung der Ovulation erfolgte durch eine Östrogen-Progestage Kombination (0,1 mg Mestranol + 1,0 mg Äthinodioldiacetat; s.S. 5/6), die vom 5. - 25. Zyklustag verabreicht wurde.

KASUISTIK zu C

In dieser Gruppe wurde die Pregnandiolausscheidung von 7 Frauen mit sekundärer Ovarialinsuffizienz im Alter zwischen 22 und 35 Jahren untersucht. Bei diesen amenorrhöischen Frauen wurde eine kombinierte Gonadotropintherapie mit HMG (bzw. SH-820) + HCG zur Ovarialstimulierung versucht. (Über die Aktivitäten der Präparate, siehe Seite 11!)

Die in den graphischen Darstellungen mit angeführten Gesamt-Östrogen-Werte wurden mir freundlicherweise von Herrn cand. med. M. Reitenspieß zur Verfügung gestellt. Ihm sei an dieser Stelle dafür herzlich gedankt.

Fall 1

Frau G.Mo. 27 Jahre

Regelanamnese: bisher kein Spontanzzyklus!

Diagnose: primäre Amenorrhoe

Gonadotropine: biol. unter 5 mg HMG 20 A/24 Std.

imm. unter 5 E HCG Äq./24 Std.

C-17 Ketosteroide: 8,2 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 27,6 Gamma/24 Std.

Endometriumbefund: 1962

funktionslose Schleimhaut!

Gonadotropinkur: Januar/Februar 1965 (Abbildung Nr. 19)

11 mal je 1 Ampulle SH-820 pro Tag, kombiniert mit

5 mal je 500 E HCG pro Tag, daran im Anschluß

5 mal je 3000 E HCG pro Tag.

Befunde:

Pregnandiolausgangswert: 0,8 mg/24 Std.

PD während der Behandlung: kein Anstieg, max. 0,8 mg/24 Std.

Basaltemperatur: kein ovulatorischer Verlauf

Ovulation: keine Anzeichen

Blutung: ja, ein Tag nach der letzten HCG-Injektion

Endometriumbefund: 2 Tage nach letzter HCG-Injektion

Mangelhaft und unregelmäßig proliferierende
Schleimhaut

Fall 2

Frau H.Bu. 35 Jahre

Regelanamnese: Menarche mit 15 Jahren

28/5 Tage

1 Partus 1959 durch Sectio (wegen
engen Beckens), Ø Abort

Diagnose: sekundäre, zentrale Amenorrhoe von 3 1/2-
jähriger Dauer, als Zustand nach Encephalitis dissemi-
nata

Gonadotropine: imm. unter 15 E HCG Äq./24 Std.

C-17 Ketosteroide: 8,4 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 24,6 Gamma/24 Std.

Bei dem vorliegenden Fall wurden in einem Zeitraum von acht Mo-
naten drei Gonadotropinkuren vorgenommen:

1. Kur: November/Dezember 1964 (Abbildung Nr. 20)

8 mal je 1000 E HMG pro Tag, im Anschluß daran

4 mal je 5000 E HCG pro Tag.

Befunde:

Pregnan-diolausgangswert: 0,1 mg/24 Std.

PD während der Behandlung: Anstieg auf 0,8 mg/24 Std.

Basaltemperatur: Anstieg, ein Tag nach Beendigung der HCG-Appli-
kation

Ovulation: Basaltemperaturverlauf und Östrogenausscheidung spre-
chen für eine gute Ovarialstimulierung. Die Pregnan-
diolwerte beweisen eine Ovulation jedoch nicht. Diese
Diskrepanz bleibt ungeklärt, da kein Endometriumbefund
vorliegt!

Blutung: leicht, 11 Tage nach der letzten HCG-Injektion

2. Kur: Januar/Februar 1965 (Abbildung Nr. 21)

10 mal je 1 Ampulle SH-820 pro Tag, kombiniert mit

5 mal je 5000 E HCG pro Tag.

Befunde:

Pregnan-diolausgangswert: 0,3 mg/24 Std.

PD während der Behandlung: Anstieg auf 1,0 mg/24 Std.

Basaltemperatur: keinerlei Reaktion

Ovulation: keine

Blutung: keine

3. Kur: Mai/Juni 1965 (Abbildung Nr. 22)

6 mal je 1000 E HMG pro Tag, daran anschließend

4 mal je 5000 E HCG pro Tag.

Befunde:

Pregnandiolausgangswert: 1,8 mg/24 Std.

PD während der Behandlung: Anstieg auf 2,4 mg/24 Std.

Basaltemperatur: Anstieg auf über 37,0 °C, zwei Tage nach
Beendigung der HCG-Applikation

Ovulation: ja

Blutung: ja, am 12. Tag nach der letzten HCG-Injektion,
Dauer 4 Tage

Endometriumbefund: 16 Tage nach HCG

Sezernierende Corpusschleimhaut!

Fall 3

Frau R.Ga. 30 Jahre

Regelanamnese: Menarche mit 16 1/2 Jahren

Zyklus bis zum 22. Lebensjahr regelmäßig

28/3-4 Tage; dann Blutungen nur noch nach

Applikation peripherer Hormone

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe von 6-jähriger
Dauer

Gonadotropine: unter 2,5 E HCG Äq./24 Std.

C-17 Ketosteroid: 7,5 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 4,5 Gamma/24 Std.

Gonadotropinkur: Dezember 1964 (Abbildung Nr. 23)

10 mal je 1000 E HMG pro Tag, daran anschließend

2 mal je 5000 E HCG pro Tag.

Befunde:

Pregnandiolausgangswert: 0,7 mg/24 Std.

PD-während der Behandlung: Anstieg auf 55 mg/24 Std.

Basaltemperatur: Anstieg nach HCG-Applikation

Ovulation: ja, auf Grund des Basaltemperaturverlaufs und der
Östrogen- und Pregnandiolausscheidung. Bewiesen
durch die Gravidität!

Blutung: keine, infolge der Schwangerschaft

Weiterer Verlauf:

In der 5. Schwangerschaftswoche sank die Pregnandiolausscheidung auf 11,4 mg/24 Std. ab. Klinisch waren in dieser Zeit Blutungen zu beobachten. Nach entsprechender Behandlung konnte die Schwangerschaft erhalten werden. Die Pregnandiolwerte stiegen wieder an (am 22. Febr. 65: 35,8 mg/24 Std.). In der 16. SSW wurde die Patientin wegen einer Muttermundsinsuffizienz stationär aufgenommen, es wurde eine Shirodkar'sche Operation durchgeführt. Nach der Entlassung aus der Klinik betrug die Pregnandiolausscheidung 68 mg/24 Std.. In der 24. SSW kam die Patientin wieder zur Aufnahme. Der Fundus uteri stand 1 QF unterhalb dem Rippenbogen, der Muttermund hatte sich auf 4 - 5 cm eröffnet, die Fruchtblase wölbte sich prall vor. Trotz sedierender Maßnahmen war die Geburt nicht mehr aufzuhalten. Am 6. Mai 65 kam es zur Entbindung von Fünflingen mit einem Durchschnittsgewicht von 580 g und Längen von 26 - 30 cm. Die Feten lebten, verstarben aber kurz post partum.

Fall 4

Frau R.Le. 22 Jahre

Regelanamnese: Menarche mit 13 Jahren

Periode unregelmäßig in Abständen von 1/4 bis 1/2 Jahr, Blutungsdauer 8 Tage.

Zyklus bisher nur 3-4-mal spontan

O-para, Ø Abort

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe

Gonadotropine: biol. unter 2,5 mg HMG 20 A/24 Std.
imm. unter 6,4 E HCG Äq./24 Std.

C-17_Ketosteroid~~e~~ 6,1 mg/24 Std.

Gesamtöstrogene: 6,3 Gamma/24 Std.

Gonadotropinkur: Januar/Februar 1965 (Abbildung Nr. 24)

10 mal je 1000 E HMG pro Tag, daran anschließend
4 mal je 3000 E HCG pro Tag, " "
2 mal je 5000 E HCG pro Tag.

Befunde:

Pregnandiolausgangswert: 0,2 mg/24 Std.

PD während der Behandlung: Anstieg auf 1,7 mg/24 Std.

Basaltemperatur: monophasisch

Ovulation: der Pregnandiolanstieg spricht für eine Ovarialstimulierung. In Verbindung mit den übrigen Werten ist aber die Reaktion auf die Kur als unerschwinglich zu werten.

Blutung: keine

Fall 5

Frau M.Ma. 29 Jahre

Regelanamnese: Menarche mit 18 Jahren

Zyklus 54 - 80/3 Tage; gemäß dem Basaltemperaturverlauf nur ab und zu Eisprung, meist monophasischer Zyklus.

O-para, Ø Abort

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe (Kinderwunsch seit 6 Jahren)

Gonadotropine: 4,0 E HCG Äq./24 Std.

C-17 Ketosteroide: 4,2 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 6,9 Gamma/24 Std.

Gonadotropinkur: Juni/Juli 1965 (Abbildung Nr. 25)

5 mal je 500 E HMG pro Tag, k e i n HCG !

Befunde:

Pregnandiolausgangswert: 0,9 mg/24 Std.

PD während der Behandlung: Anstieg auf 3,9 mg/24 Std.

Basaltemperatur: Anstieg nach HMG angedeutet; wurde dann nicht weiter gemessen, da Behandlung wegen Cystenbildung abgebrochen wurde.

Ovulation: ja, aber Bildung von Follikelcysten

Blutung: ja, 16 Tage nach der letzten HMG-Injektion

Fall 6

Frau U.Pf. 35 Jahre

Regelanamnese: Menarche mit 13 Jahren

Zyklus jedoch nie regelmäßig

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe von über einjähriger Dauer (Ehesterilität seit 8 Jahren!)

Gonadotropine: 6,8 mg HMG 20 A/24 Std.

C-17 Ketosteroide: 6,7 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 9,9 Gamma/24 Std.

Bei dieser Patientin wurden im Zeitraum von vier Monaten zwei Gonadotropinkuren durchgeführt:

1. Kur: Februar/März 1965 (Abbildung Nr. 26)

11 mal je 1000 E HMG pro Tag, daran anschließend

3 mal je 5000 E HCG pro Tag, " "

1 mal 2500 E HCG pro Tag.

Befunde:

Pregnandiolausgangswert: 0,9 mg/24 Std.

PD während der Behandlung: Anstieg auf 3,3 mg/24 Std.

Basaltemperatur: kein typischer ovulatorischer Verlauf

Ovulation: auf Grund der Hormonausscheidungen möglich,

Luteinisierungsvorgänge sicher!

Blutung: ja, am 10. Tag nach der letzten HCG-Injektion

Endometriumbefund: am 13. Tag nach der HCG-Injektion

Mangelhaft sekretorisch umgewandelte, unregelmäßig aufgebaute Corpusschleimhaut.

2. Kur: April/Mai 1965 (Abbildung Nr. 27)

14 mal je 1 Ampulle SH-820 pro Tag, kombiniert mit

5 mal je 100 E HCG pro Tag und

2 mal je 300 E HCG pro Tag, im Anschluß daran

4 mal je 5000 E HCG pro Tag.

Befunde:

Pregnandiolausgangswert: 0,3 mg/24 Std.

PD während der Behandlung: Anstieg auf 1,0 mg/24 Std.

Basaltemperatur: monophasisch

Ovulation: keine

Blutung: keine

Fall 7

Frau T.Sch. 30 Jahre

Regelanamnese: Menarche mit 13 Jahren 28/3-4 Tage

Amenorrhoe seit November 1963

Diagnose: sekundäre Amenorrhoe von 2-jähriger Dauer

Gonadotropine: biol. 19,8 mg HMG 20 A/24 Std.

imm. 68 E HCG Äq./24 Std.

C-17 Ketosteroide: 9,8 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 15,7 Gamma/24 Std.

Gonadotropinkur: Januar/Februar 1965 (Abbildung Nr. 28)

10 mal je 1000 E HMG pro Tag, daran anschließend

5 mal je 5000 E HCG pro Tag, am übernächsten Tag

1 mal 3000 E HCG, nach sechs Tagen

1 mal 3000 E HCG.

Befunde:

Pregnandiolausgangswert: 0,7 mg/24 Std.

PD während der Behandlung: kein Anstieg

Basaltemperatur: angedeuteter Anstieg, hypertherme Phase von
10 Tagen

Ovulation: keine, Luteinisierungsvorgänge ?

Blutung: ja, ein Tag nach der letzten HCG-Injektion

Endometriumbefund: 6 Tage nach HCG

Funktionsgestörte, unregelmäßig und mangelhaft proliferierende Schleimhaut.

Die beiden folgenden Abbildungen Nr. 5 und 5 a zeigen eine Zusammenstellung der in Gruppe C) untersuchten Fälle. Sie geben Auskunft über Art, Dauer und Erfolg der jeweiligen Gonadotropintherapie.

Patientin	G.Mo.	H.Bu.			R.Ga.	R.Le.
Fall Nr.	1	2			3	4
Abb. Nr.	19	20	21	22	23	24
Diagnose	prim.A.	sek.A.			sek.A.	sek.A.
Kur		1	2	3		
Tage	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
	7					
	8					
	9					
	10					
	11					
	12					
	13					
	14					
	15					
	16					
	17					
	18					
	19					
	20					
	21					
	22					
	23					
	24					
Basaltemperatur	mono-phas.	biphas.	mono-phas.	biphas.	biphas.	mono-phas.
Pregnan- diol	0,8 mg	0,8 mg	1,0 mg	2,4 mg	68 mg	1,7 mg
Ovulation	Ø	?	Ø	+	+	?
Blutung	+	+	Ø	+	Gravid.	Ø
Endomet- riumbef.	mangel. Prolif.	±	±	sekre- torisch	Gravid.	±

Zeichenerklärung: 1000 E HMG 500 E HMG SH-820
 5000 E HCG 3000 E HCG 500 E HCG
 300 E HCG 100 E HCG

Abbildung Nr. 5

Patientin	M.Ma.	U.Pf.		T.Sch.
Fall Nr.	5	6		7
Abb. Nr.	25	26	27	28
Diagnose	sek.A.	sek. A.		sek.A.
Kur		1	2	
Tage	1			
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
Basaltemperatur	Anstieg	?	mono-phas.	Anstieg
Pregnan- diol	3,9 mg	3,3 mg	1,0 mg	0,7 mg
Ovulation	+	+	∅	∅
Blutung	+	+	∅	+
Endomet- riumbef.	+	mangel. sekret.	+	mangel. Prolif.

Zeichenerklärung:  1000 E HMG  500 E HMG  SH-820
 5000 E HCG  3000 E HCG  500 E HCG
 300 E HCG  100 E HCG

Abbildung Nr. 5 a

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Pregnandiol ist das im Urin ausgeschiedene, biologisch inaktive Reduktions- und Ausscheidungsprodukt des Progesterons. Die Untersuchungen von BUTENANDT und SCHMIDT-THOME (17), HAMMERSTEIN (49), R.KAISER (57), KLOPPER (62,64), PLOTZ (89) und ZANDER (115) beweisen eine Relation zwischen Progesteronproduktion und Pregnandiolausscheidung. Man kann somit durch die Pregnandiolbestimmung indirekt die endogene Progesteronsekretion beurteilen.

Im ovulatorischen Zyklus wird Pregnandiol entsprechend dem Progesteron des Gelbkörpers vermehrt im Urin ausgeschieden. Diese gegenüber der Follikelphase gesteigerte Pregnandiolausscheidung um das Zwei- bis Dreifache ist somit ein regelmäßiger Befund im ovulatorischen Zyklus.

Unter normalen Voraussetzungen kann von einer erhöhten Pregnandiolausscheidung im allgemeinen auf eine stattgehabte Ovulation rückgeschlossen werden. Unter pathologischen Bedingungen erscheint es jedoch auch möglich, daß erhöhte Pregnandiolwerte, z.B. unter einer Stimulationstherapie nur Ausdruck gesteigerter Luteinisierungsvorgänge im Ovarium sind.

Für den Nachweis der Ovulation ist die Pregnandiolvermehrung somit nur ein indirektes und nicht sicheres Indiz. Da jedoch in ovulatorischen Zyklen die Pregnandiolausscheidung in der Corpus luteum-Phase regelmäßig vermehrt gefunden wird, kann umgekehrt aus einer fehlenden Pregnandiolausscheidung in der zweiten Zyklusphase zumindest auf ein nicht funktionierendes Corpus luteum, wenn nicht auf eine fehlende Ovulation rückgeschlossen werden.

In den untersuchten drei Normalzyklen fanden sich regelmäßig für die Corpus luteum-Phase typische Pregnandiolwerte. Bei den gleichen Frauen hatte eine Behandlung mit den sogenannten Ovulationshemmern eine Unterdrückung der Pregnandiolanstiege zur Folge. Unter dieser Medikation hat demnach kein funktionstüchtiges Corpus luteum vorgelegen. Die Ovulation war somit gehemmt. Lediglich in einem Fall (III, 3.Zyklus, Abb. 16) der Zweiphasenmethode

(0,05 mg ÄÖ vom 5. - 19. Zyklustag; 0,05 mg ÄÖ + 2,5 mg ANTA vom 20. - 24. Zyklustag) entsprechen die an zwei Tagen ermittelten Pregnandiolwerte denen eines ovulatorischen Zyklus. Hier muß deshalb im Zusammenhang mit dem Kriterium des Basaltemperaturanstieges unter der Medikation eine Durchbruchovulation angenommen werden.

Bei den Stichprobenuntersuchungen von zehn Fällen (0,1 mg Me-stranol + 1,0 mg Äthinodioldiacetat vom 5. - 25. Zyklustag) fanden sich in der Follikel- und in der Corpus luteum-Phase gleich niedrige Pregnandiolwerte, so daß hier ebenfalls auf eine Unterdrückung der Ovulation rückgeschlossen werden kann.

Vergleichbare Pregnandiol-Ausscheidungsuntersuchungen von SWYER (142) mit 0,05 mg Äthinylöstradiol + 4,0 mg Äthinyltestosteronacetat lagen bei Schwankungen zwischen 0,5 bis 2,1 mg/24 Std. etwas höher. Bei den eigenen Untersuchungen liegen die Werte in der Corpus luteum-Phase des Normalzyklus in den unteren Bereichen der Norm. Veranschlagt man nach ROCK (93) für den Pregnandiolwert unter Ovulationshemmern 10% des Kontrollwertes im Normalzyklus, so bewegen sich die berichteten Werte in den richtigen Dimensionen.

Unter der Stimulationstherapie mit Gonadotropinen zeigten sich bis auf eine Ausnahme übereinstimmende Kriterien, die für eine induzierte Ovulation sprachen (Endometriumbefund, Basaltemperaturverlauf und Pregnandiolwerte stimmten überein). Konnte nur eine ungenügende oder keine Ovarialstimulierung erzielt werden, so waren auch die Pregnandiolwerte niedrig. In einem Ausnahmefall war keine Übereinstimmung festzustellen. Bei der Patientin H.Bu. (Fall 2, Abb. Nr. 20) war bei der ersten Gonadotropinkur an Hand des Basaltemperaturverlaufs und der Östrogenausscheidung mit einer Ovulation zu rechnen, die Pregnandiolwerte blieben jedoch niedrig. Diese Diskrepanz mußte ungeklärt bleiben, da in diesem Fall kein Endometriumbefund vorlag.

Das Übereinstimmen dieser Kriterien erklärt sich daraus, daß sowohl der Basaltemperaturanstieg, als auch die transformatorische

Umwandlung des Endometriums Effekte erhöhter Progesteronproduktion sind. Die gesteigerte Progesteronsekretion bedingt zwangsläufig die erhöhten Pregnandiolwerte. Da Basaltemperaturanstieg und Endometriumtransformation auch durch exogen zugeführte Progestagene hervorgerufen werden können, sind diese beiden Kriterien unter diesen Bedingungen nicht mehr für die Beurteilung der endogenen Progesteronproduktion verwertbar.

In diesen Fällen erlaubt jedoch die Pregnandiolbestimmung einen Rückschluß auf die endogene Progesteronproduktion. Im Falle einer Ovarialstimulierung mit Gonadotropinen zeigen Basaltemperaturanstiege und transformatorisch umgewandelte Endometrien nur das Vorhandensein erhöhter Progesteronspiegel an; man kann aus ihnen jedoch nicht beurteilen, ob die Progesteronsekretion im normalen Bereich liegt oder weit überhöht ist. Hierbei ergibt der quantitative Nachweis des Harn-Pregnandiols die Möglichkeit einer exakteren Beurteilung, ob die Stimulation des Ovariums und gegebenenfalls die Ovulationsauslösung sich in normalen Bereichen abspielt hat, oder stark überhöht war.

Ein Beispiel für die exzessiv gesteigerte Pregnandiolausscheidung ist der Fall R.Ga. (Fall 3, Abb. Nr. 23), wo eine eingetretene Fünflingsschwangerschaft mit mehreiigen Fünflingen beweist, daß mindestens fünf Follikel zur gleichen Zeit herangereift und geplatzt sind, und daß daraus mindestens fünf funktionierende Corpora lutea entstanden sind.

Wenn die Bestimmung des Harn-Pregnandiols für einen Routinebetrieb auch ein zu aufwendiges Verfahren darstellt, so ist sie für wissenschaftliche Fragestellungen, wie in vorliegender Arbeit beschrieben, bei gezieltem Einsatz ein Verfahren, das eine größere Aussagekraft besitzt, als sie alleinige klinische Befunde und Indizien zu liefern vermögen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Der allgemeine Teil der Arbeit bringt eine Darstellung der wesentlichen Gesichtspunkte der Ovulationshemmung und Ovulationsauslösung. Eine kurze Literaturübersicht über bisherige Behandlungsergebnisse mit menschlichen Gonadotropinen ist in Form einer Tabelle aufgeführt. Die Biosynthese des Progesterons und dessen Abbau zu Pregnandiol wird genau besprochen.

Der methodische Teil gibt einen kurzen Überblick über die Entwicklung des Pregnandiolbestimmungsverfahrens und schildert den Arbeitsgang der Methode nach KLOPPER, MICHIE und BROWN (63).

Die Pregnandiolausscheidung im normalen ovulatorischen Zyklus, während der Schwangerschaft und unter dem Einfluß von sogenannten Ovulationshemmern wird an Hand von Literaturangaben beschrieben.

Die eigenen Ergebnisse wurden auf Grund von 180 Pregnandiolbestimmungen gewonnen. Bei sechs eigenen Wiederfindungsversuchen ließ sich ein Arbeitsverlust von 15 - 20% feststellen. Dieser Fehler wurde in den berichteten Werten **n i c h t** berücksichtigt!

Die untersuchten Fälle sind in drei Hauptgruppen eingeteilt:

A) drei Frauen mit normalen Zyklen, die für spätere Untersuchungen mit Ovulationshemmern vorgesehen waren.

B) 1. in dieser Gruppe wurde bei den gleichen Frauen, wie unter A) beschrieben, 10 Zyklen unter ovulationshemmender Medikation untersucht. Bei 9 der 10 Zyklen konnte an Hand der Pregnandiolausscheidung auf eine Hemmung der Ovulation geschlossen werden. Nur in einem Fall (III, 3. Zyklus, Abb.16), der mit der Zweiphasenmethode behandelt wurde, ist auf Grund des Basaltemperaturverlaufs und des Anstieges der Pregnandiolausscheidung eine Durchbruchsovulation anzunehmen.

2. in dieser Gruppe wurde bei einem Kollektiv von 10 Frauen mit pathologischen Zyklen die Pregnandiolausscheidung untersucht. Zur Zyklusregulation wurde bei diesen Patientinnen vom 5. - 25. Zyklustag 0,1 mg Mestranol + 1,0 mg Äthinodiol-diacetat gegeben. Pro Zyklus konnten jedoch nur drei Stich-

probenuntersuchungen vorgenommen werden. Dabei wurde jeweils eine Bestimmung zur Mitte der Follikelphase, zum Ovulationstermin und zum Höhepunkt der Corpus luteum-Phase durchgeführt. In sämtlichen Fällen fanden sich in der Follikelphase und in der Corpus luteum-Phase gleich niedrige Pregnandiolwerte, so daß hier ebenfalls unterdrückte Ovulationen angenommen werden können.

- C) in dieser Gruppe wurde bei 7 amenorrhöischen Frauen die Pregnandiolausscheidung unter einer Stimulationstherapie mit menschlichen und tierischen Gonadotropinen untersucht. Insgesamt wurden 10 Gonadotropinkuren durchgeführt, davon 7 mit der Kombination HMG + HCG, 3 mit tierischem FSH (SH-820) + HCG. Es zeigten sich mit einer Ausnahme (Fall 2, Abb.23) übereinstimmende Kriterien, die für eine induzierte Ovulation sprachen (Endometriumbefund, Basaltemperaturverlauf und Pregnandiolwerte stimmten überein).

In einem Fall (R.Ga., Fall 3, Abb.23) wurde eine exzessiv gesteigerte Pregnandiolausscheidung nach einer HMG/HCG-Behandlung beobachtet. Bei dieser Patientin wurden Polyovulationen induziert, aus denen eine Fünflingsschwangerschaft resultierte, die jedoch in der 24. Schwangerschaftswoche durch die Geburt von nicht lebensfähigen Fünflingen beendet wurde (Durchschnittsgewicht 580 g, Länge 26 - 30 cm).

VII. ABBILDUNGEN

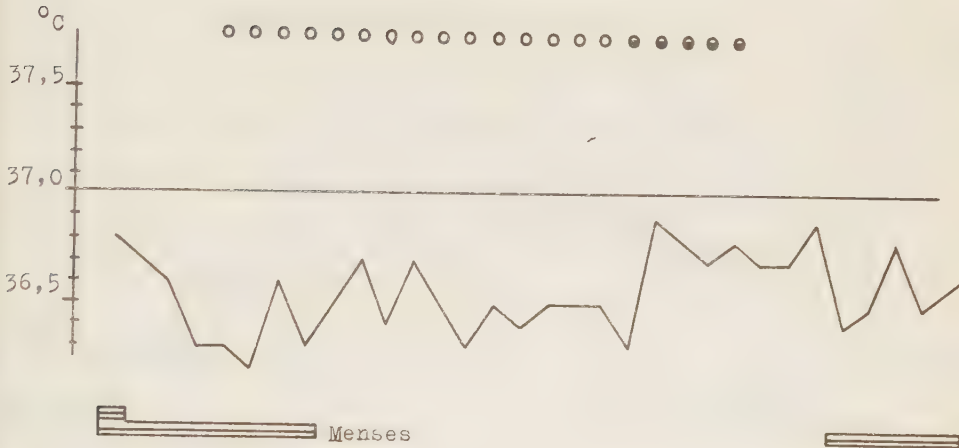
VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abbildung Nr. 7

R.Ar., 22 Jahre (Fall I)

0,05 mg ÄÖ vom 5. - 19. Zyklustag

0,05 mg ÄÖ + 2,5 mg ANTA vom 20. - 24. Zyklustag



mg Pregnandiol/24 Std.

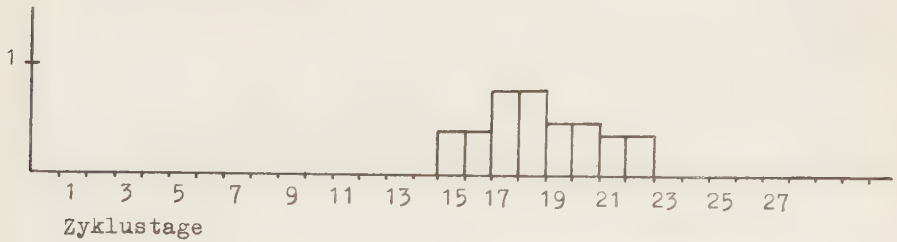
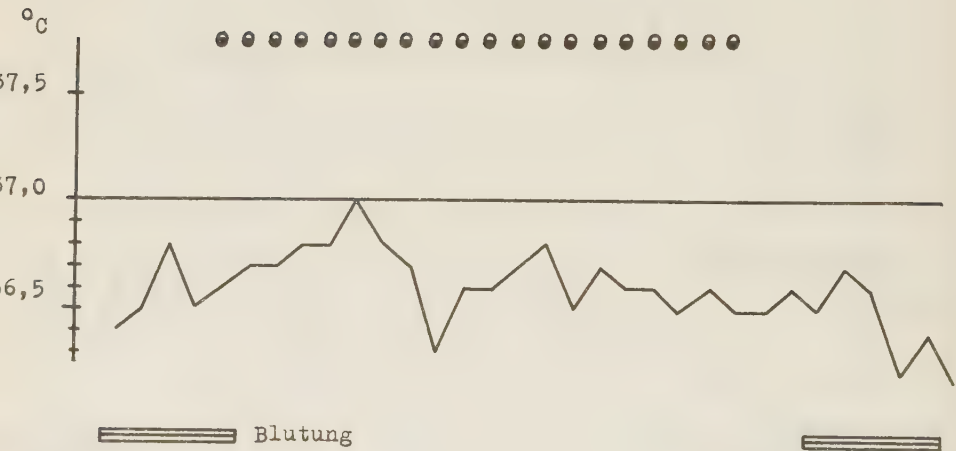


Abbildung Nr. 8

R.Ar., 22 Jahre (Fall I)

0,05 mg ÄÖ + 1 mg ANTA vom 5. - 24. Zyklustag



mg Pregnandiol/24 Std.

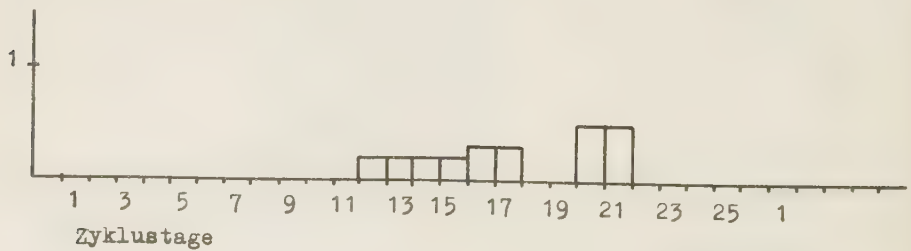
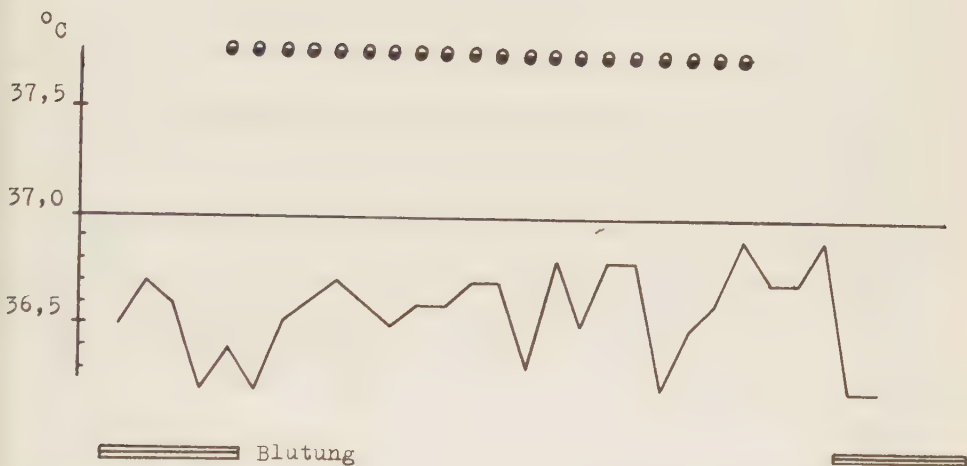


Abbildung Nr. 9

R.Ar., 22 Jahre (Fall I)

0,05 mg ÄÖ + 2,5 mg ANTA vom 5. - 24. Zyklustag



mg Pregnandiol/24 Std.

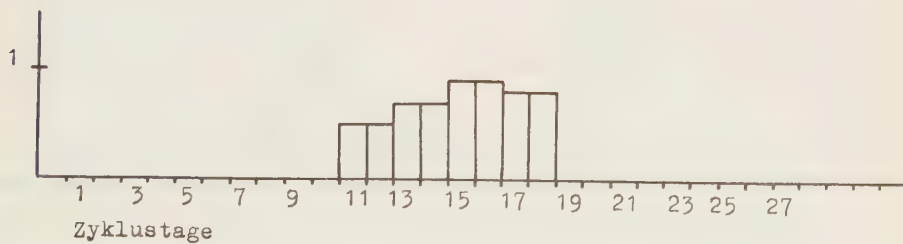
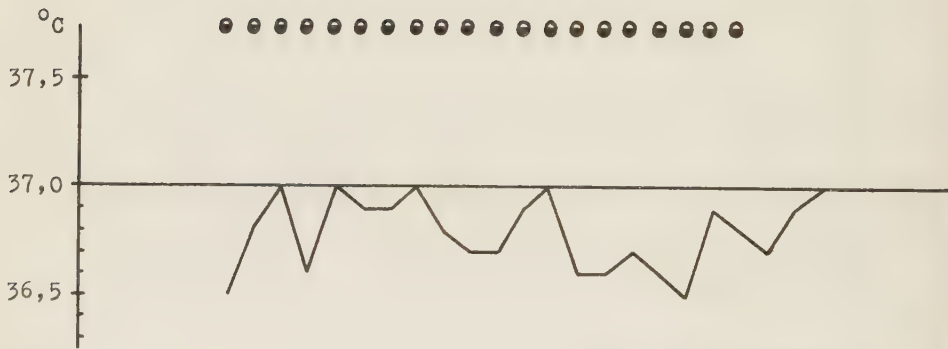


Abbildung Nr. 10

R.Ar., 22 Jahre (Fall I)

0,05 mg ÄÖ + 4,0 mg ANTA vom 5. - 24. Zyklustag



Blutung



mg Pregnan diol/24 Std.

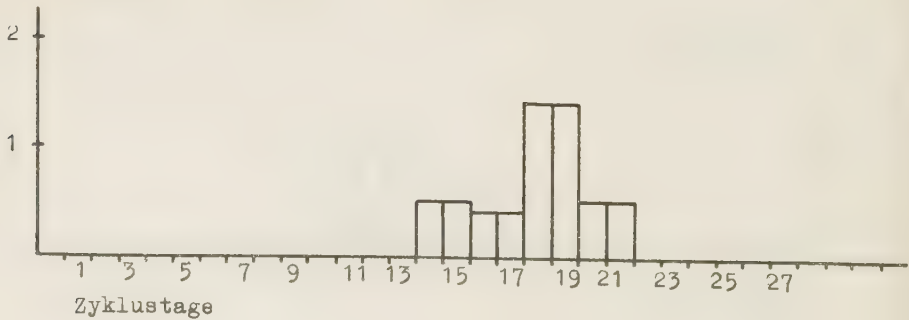


Abbildung Nr. 11

F.Eb., 26 Jahre (Fall II)
unbehandelter Normalzyklus



mg Pregnandiol/24 Std.

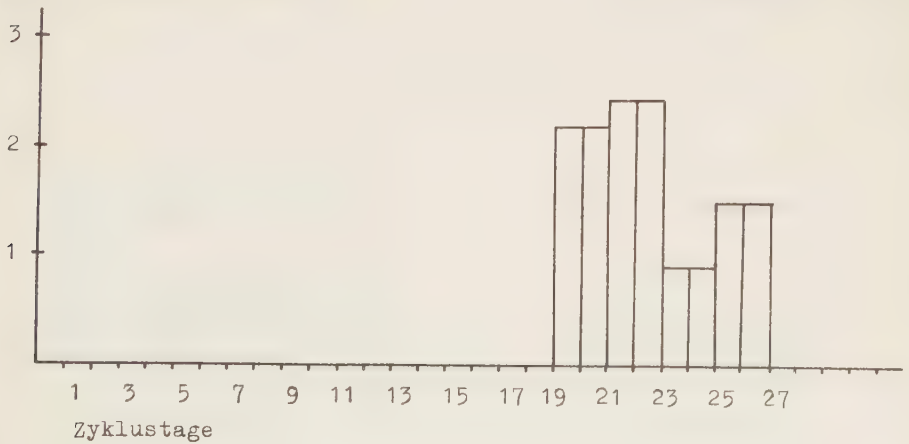
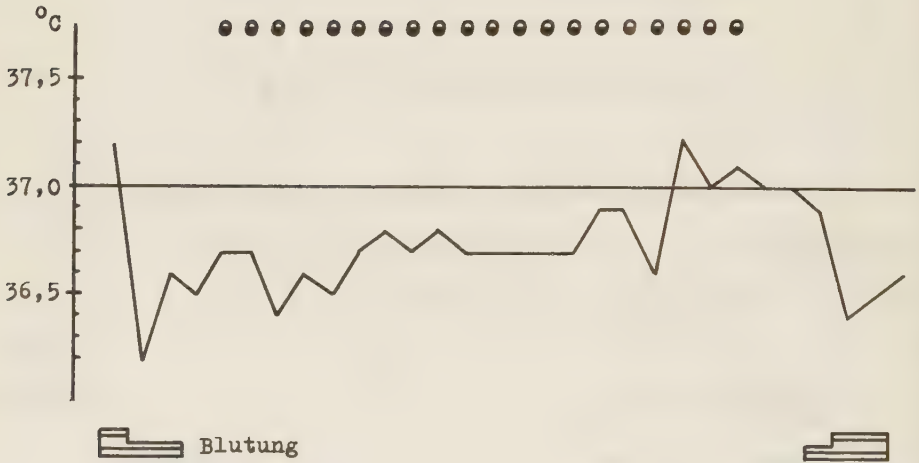


Abbildung Nr. 12

F.Eb., 26 Jahre (Fall II)

0,05 mg ÄÖ + 1,0 mg ANTA vom 5. - 24. Zyklustag



mg Pregnandiol/24 Std.

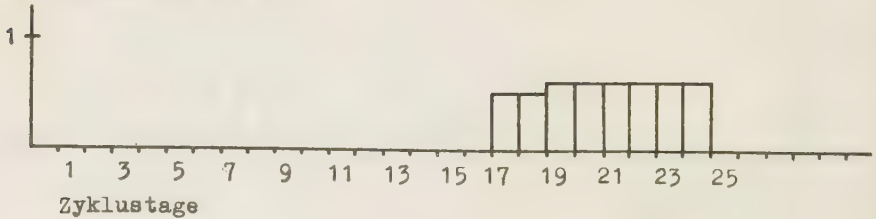
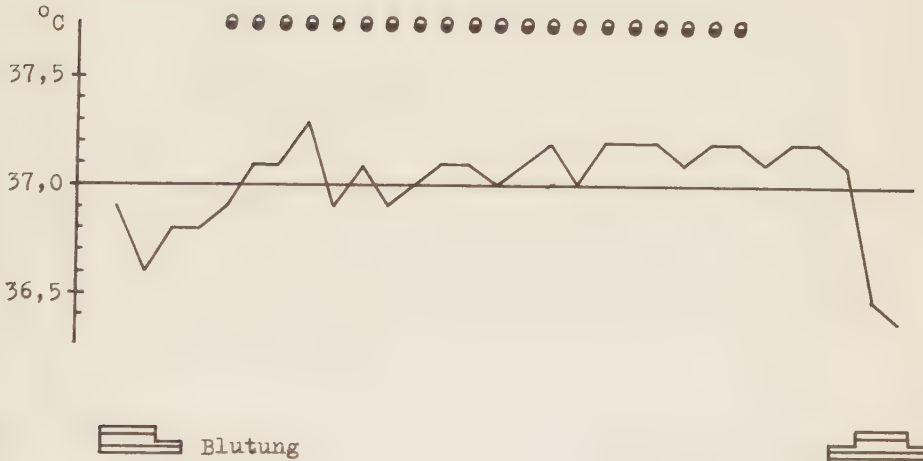


Abbildung Nr. 13

F.Eb., 26 Jahre (Fall II)

0,05 mg ÄÖ + 4,0 mg ANTA vom 5. - 24. Zyklustag



mg Pregnandiol/24 Std.

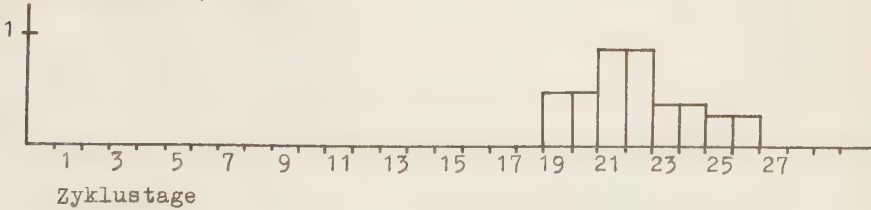


Abbildung Nr. 14

M.Gr., 30 Jahre (Fall III)
unbehandelter Normalzyklus



mg Pregnandiol/24 Std.

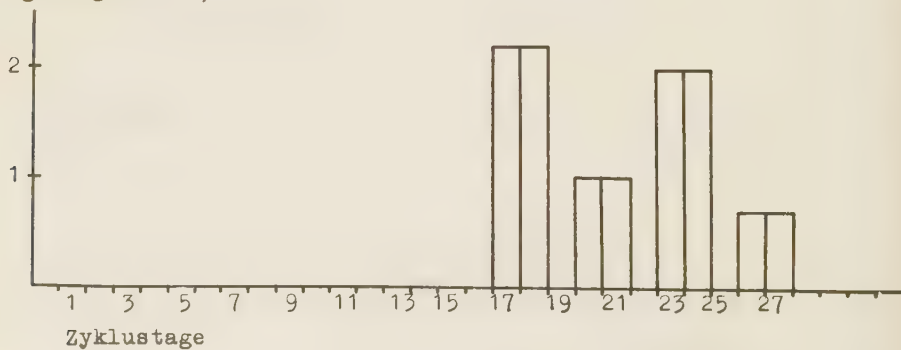
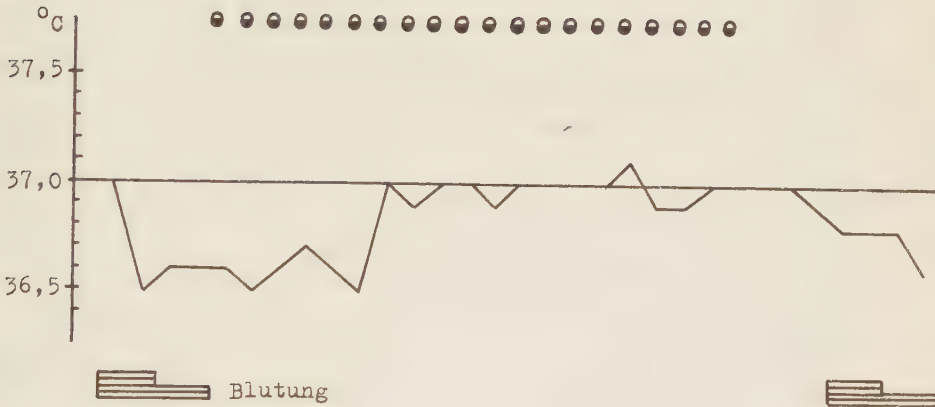


Abbildung Nr. 15

M.Gr., 30 Jahre (Fall III)

0,05 mg ÄÖ + 1,0 mg ANTA vom 5.-24. Zyklustag



mg Pregnandiöl/24 Std.

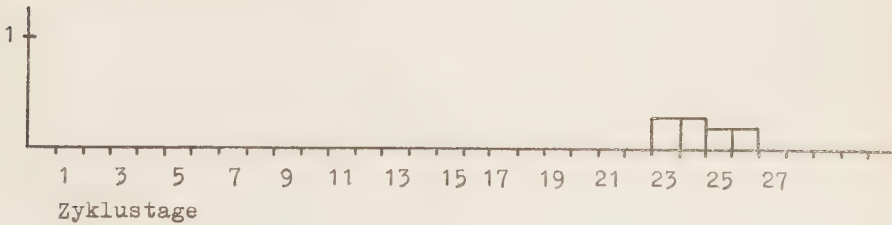
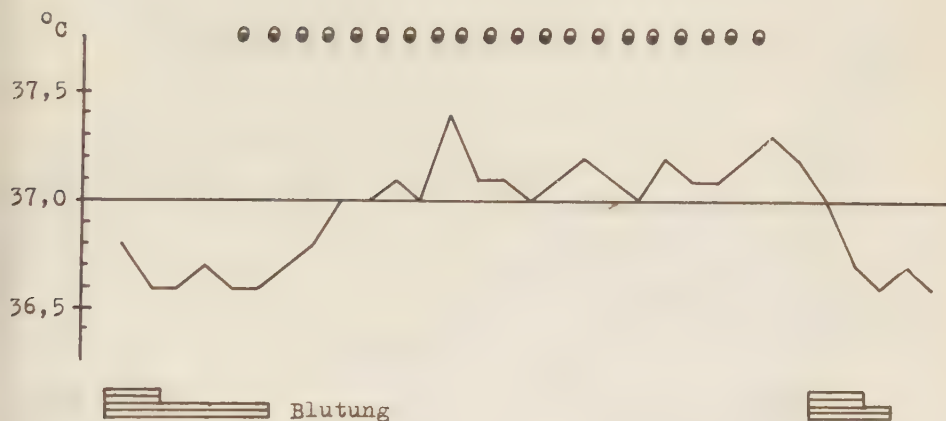


Abbildung Nr. 17

M.Gr., 30 Jahre (Fall III)

0,05 mg ÄÖ + 2,5 mg ANTA vom 5. - 24. Zyklustag



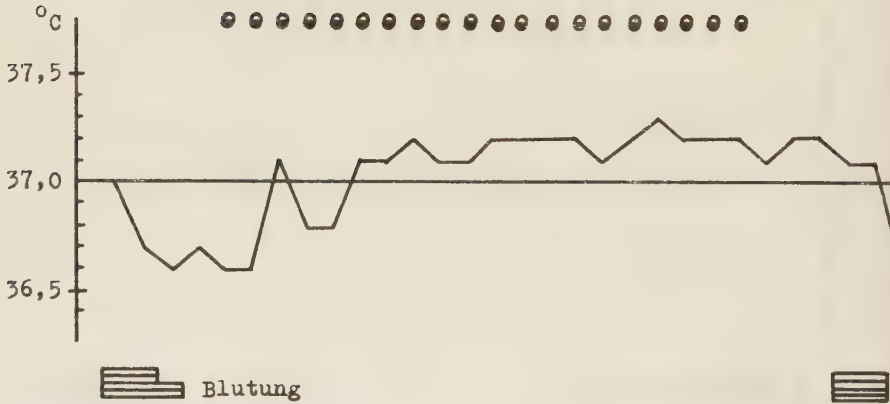
mg Pregnandiol/24 Std.



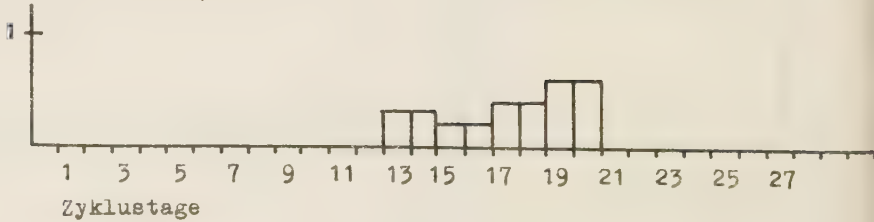
Abbildung Nr. 18

M.Gr., 30 Jahre (Fall III)

0,05 mg ÄÖ + 4,0 mg ANTA



mg Pregnandiol/24 Std.



Fall 1: Abbildung Nr. 19

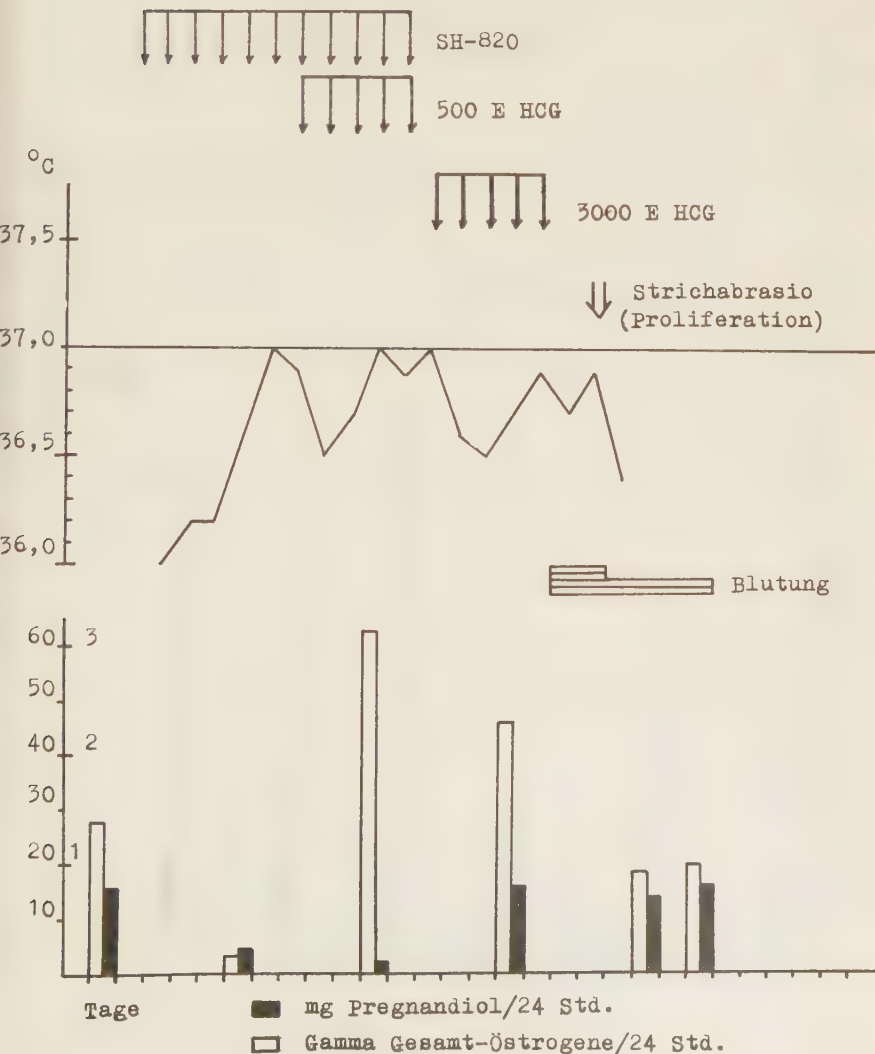
G.Mo., 27 Jahre; primäre Amenorrhoe

Gonadotropine: biol. unter 5 mg HMG 20 A/24 Std.

imm. unter 5 E HCG Äq./24 Std.

C-17 Ketosteroide: 8,2 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 27,6 Gamma/24 Std.



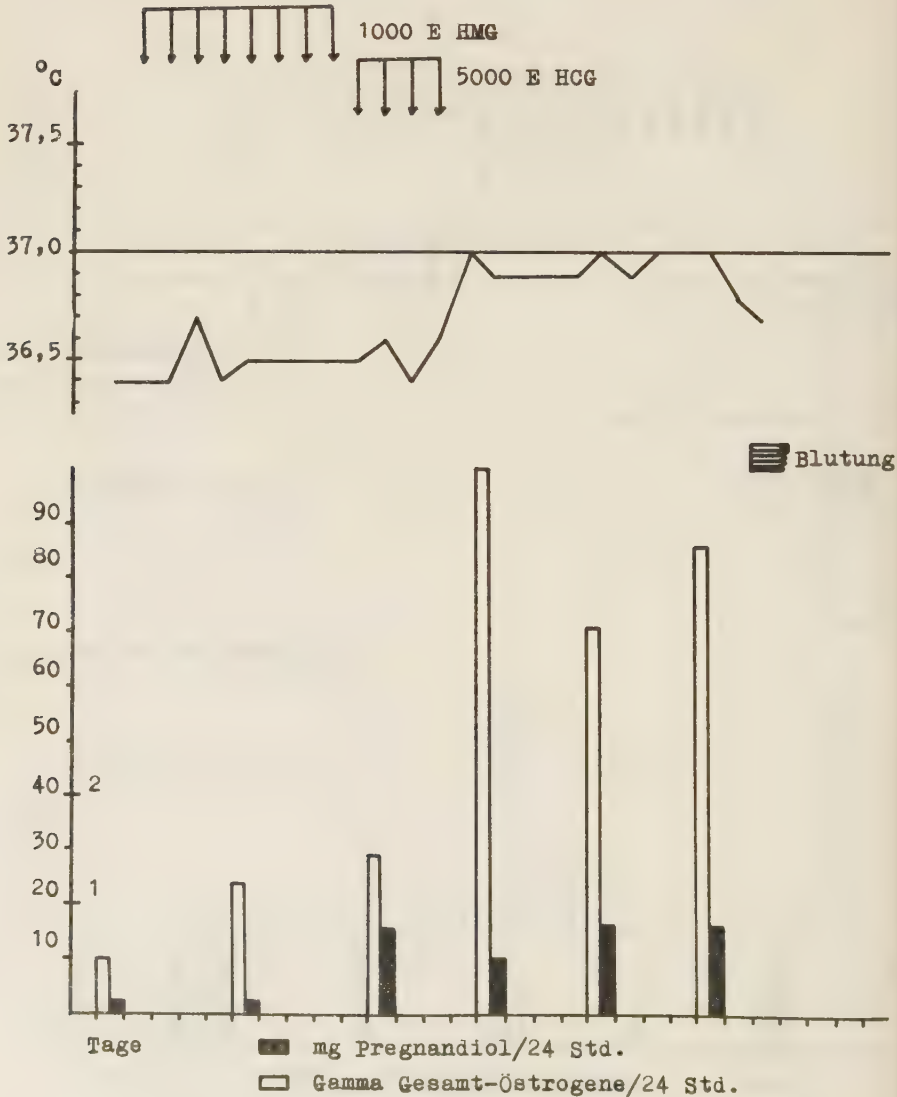
Fall 2: Abbildung Nr. 20

H.Bu., 35 Jahre; sekundäre Amenorrhoe (3 1/2 Jahre)

Gonadotropine: imm. unter 15 E HCG Äq./24 Std.

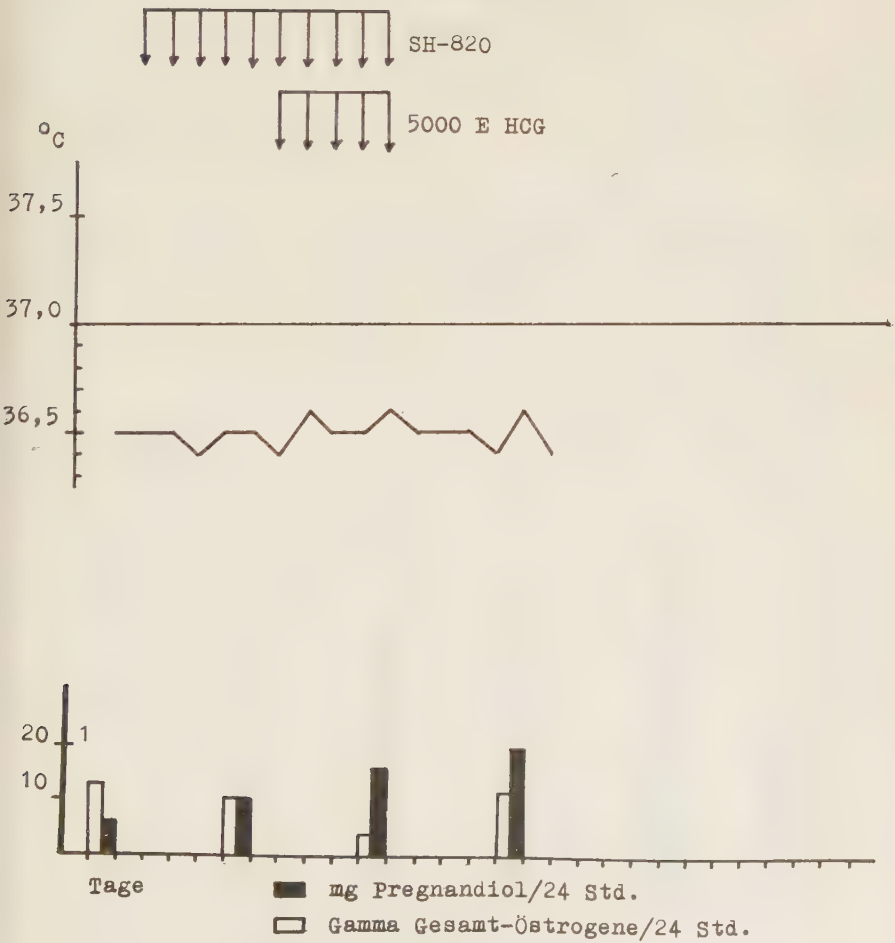
C-17 Ketosteroide: 8,4 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 24,6 Gamma/24 Std.



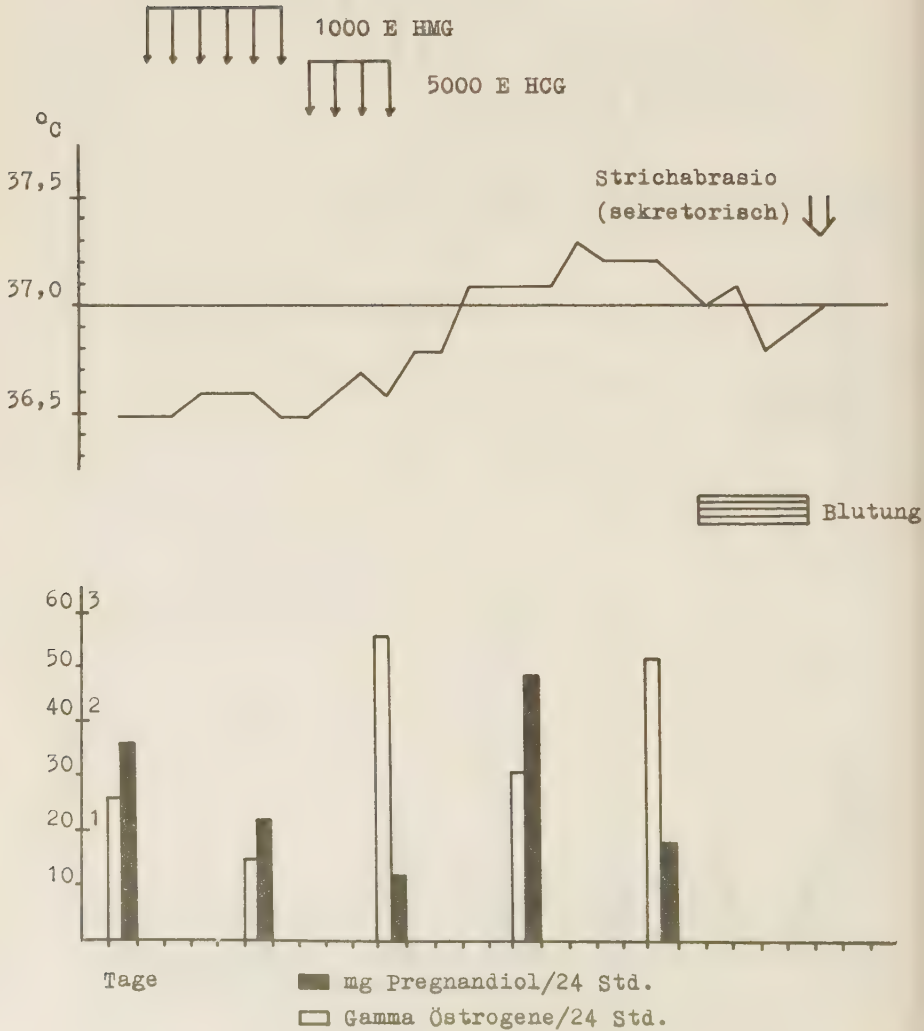
Fall 2: Abbildung Nr. 21

Text siehe Abb. Nr. 20



Fall 2: Abbildung Nr. 22

Text siehe Abb. Nr. 20



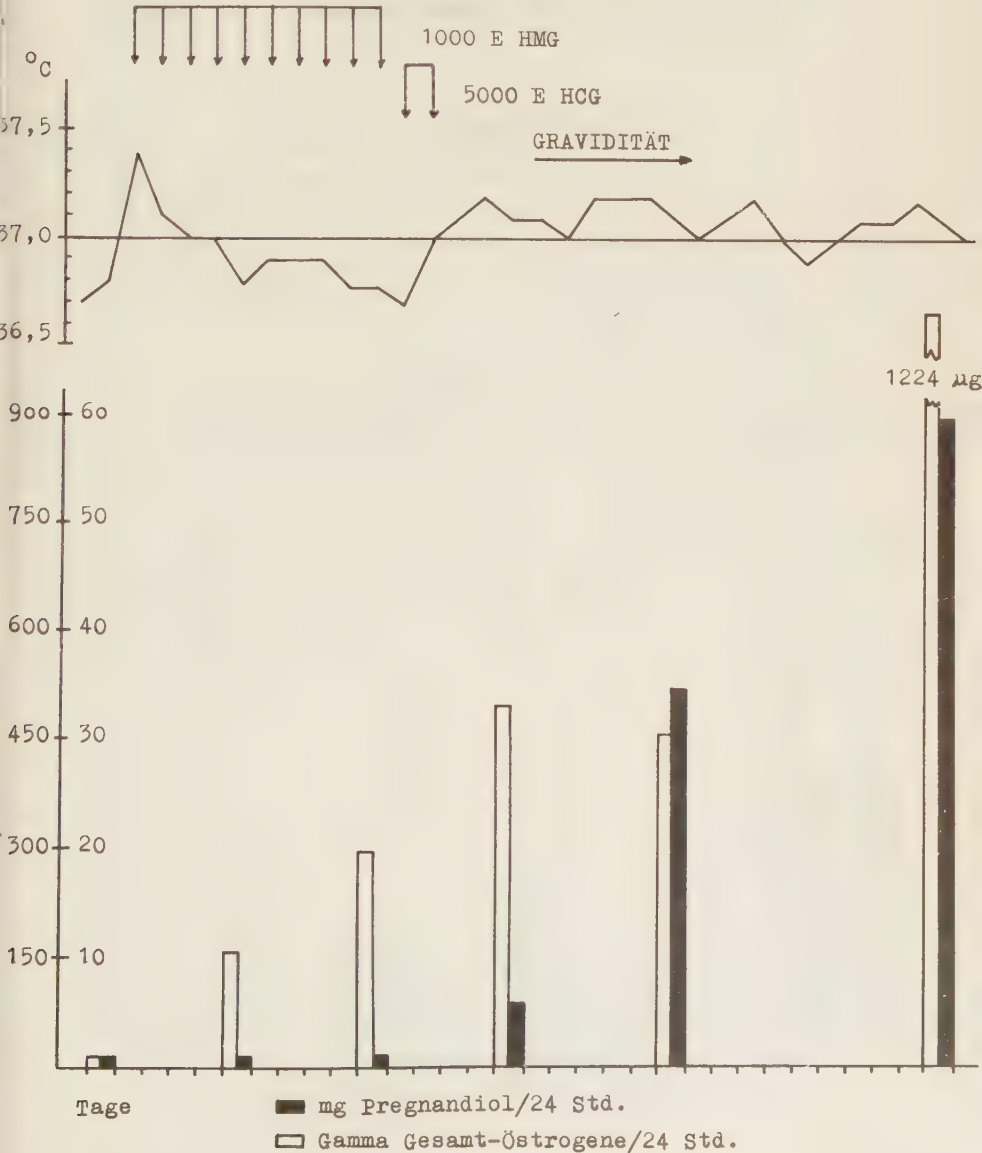
Fall 3: Abbildung Nr. 23

R.Ga., 30 Jahre; sekundäre Amenorrhoe (6 Jahre)

Gonadotropine: imm. unter 2,5 E HCG Äq./24 Std.

C-17 Ketosteroide: 7,5 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 4,5 Gamma/24 Std.



Fall 4: Abbildung Nr. 24

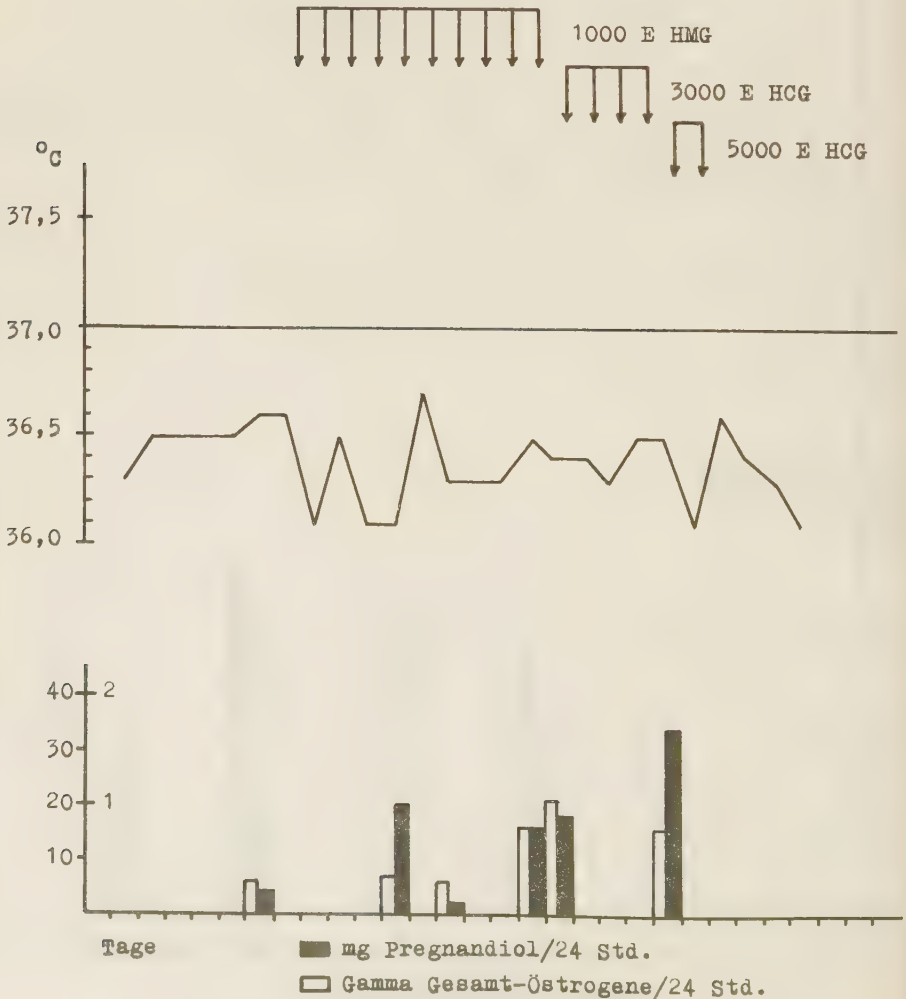
R.Le., 22 Jahre; sekundäre Amenorrhoe

Gonadotropine: biol. unter 2,5 mg HMG 20 A/24 Std.

imm. unter 6,4 E HCG Äq./24 Std.

C-17 Ketosteroide: 6,1 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 6,3 Gamma/24 Std.



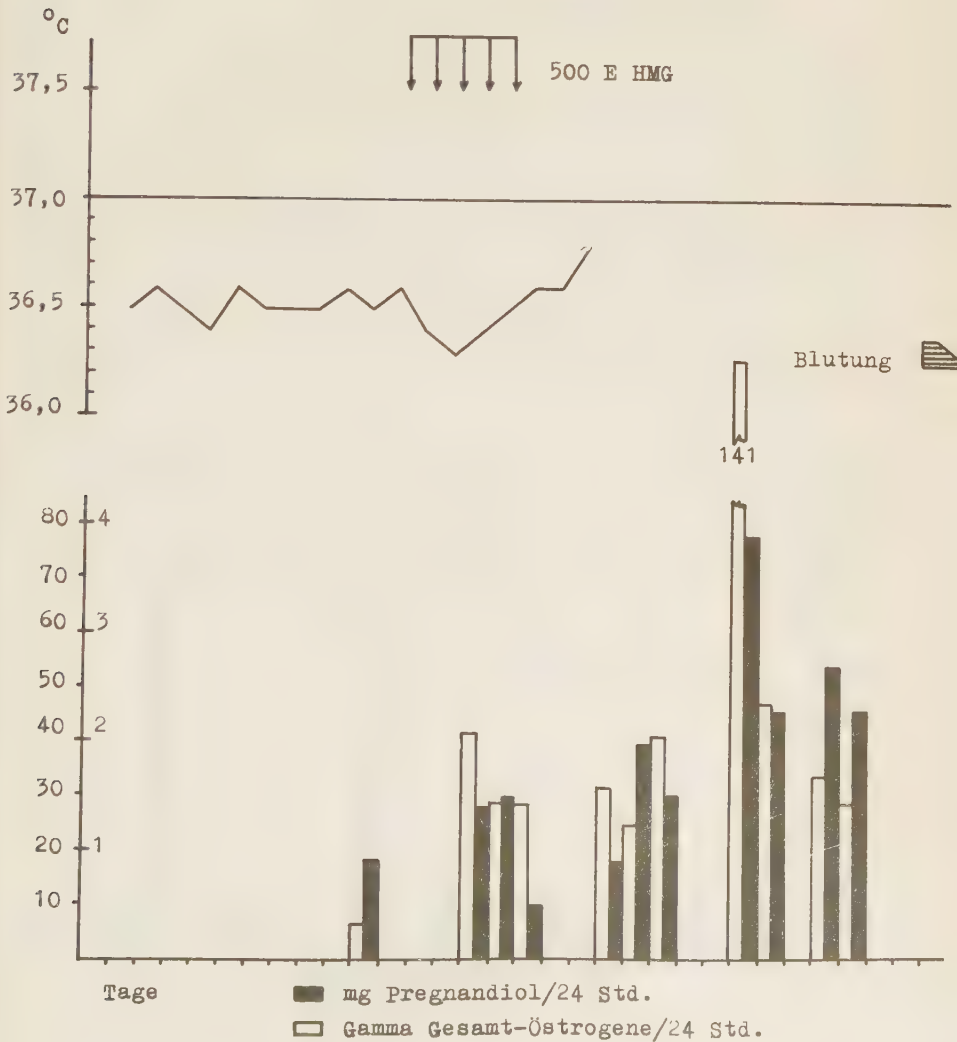
Fall 5: Abbildung Nr. 25

M.Ma., 29 Jahre

Gonadotropine: imm. 4,0 E HCG Äq./24 Std.

C-17 Ketosteroide: 4,2 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 6,9 Gamma/24 Std.



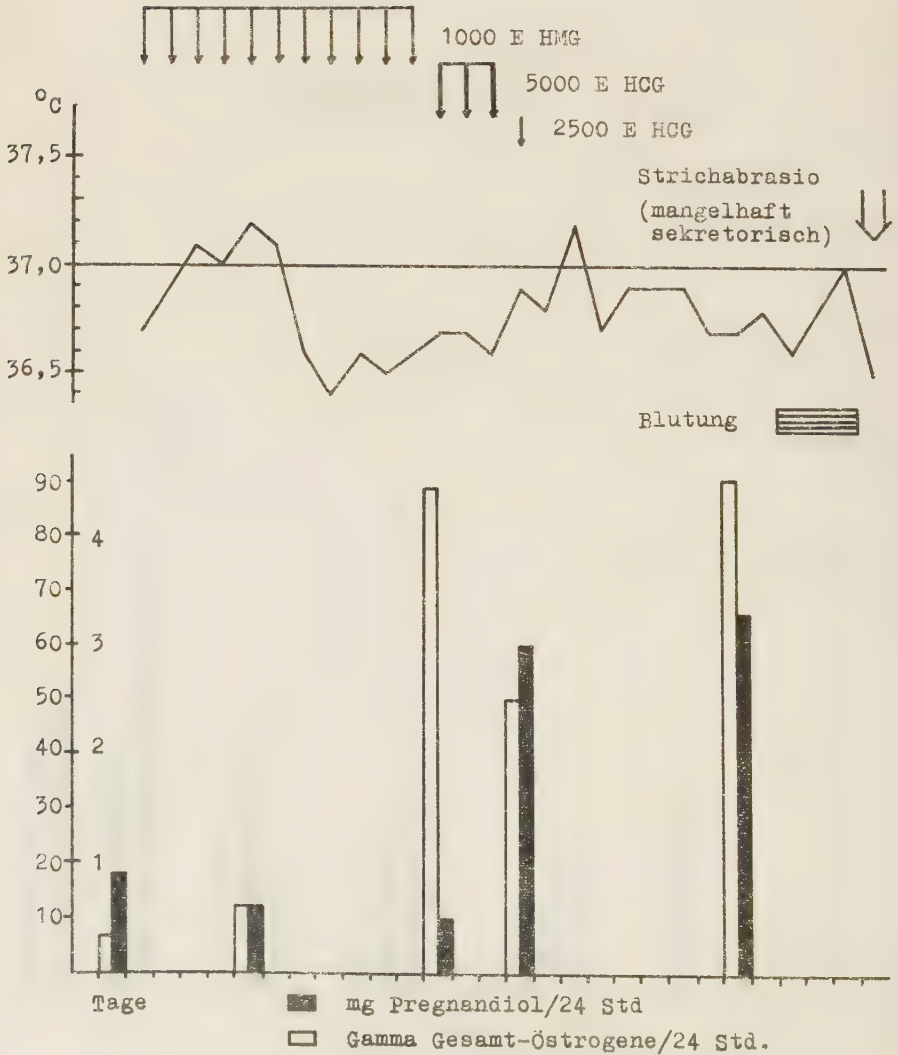
Fall 6: Abbildung Nr. 26

U.Pf., 35 Jahre; sekundäre Amenorrhoe (über 1 Jahr)

Gonadotropine: biol. 6,8 mg HMG 20 A/24 Std.

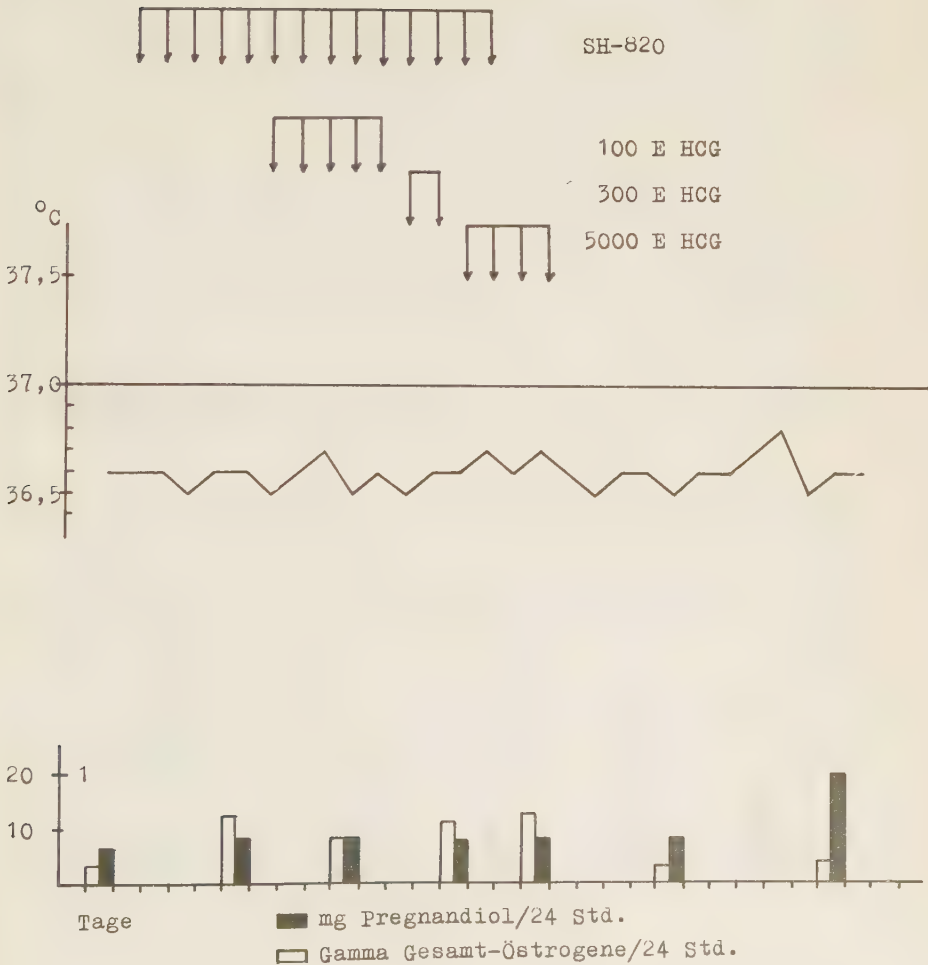
C-17 Ketosteroide: 6,7 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 9,9 Gamma/24 Std.



Fall 6: Abbildung Nr. 27

Text siehe Abbildung Nr. 26



Fall 7: Abbildung Nr. 28

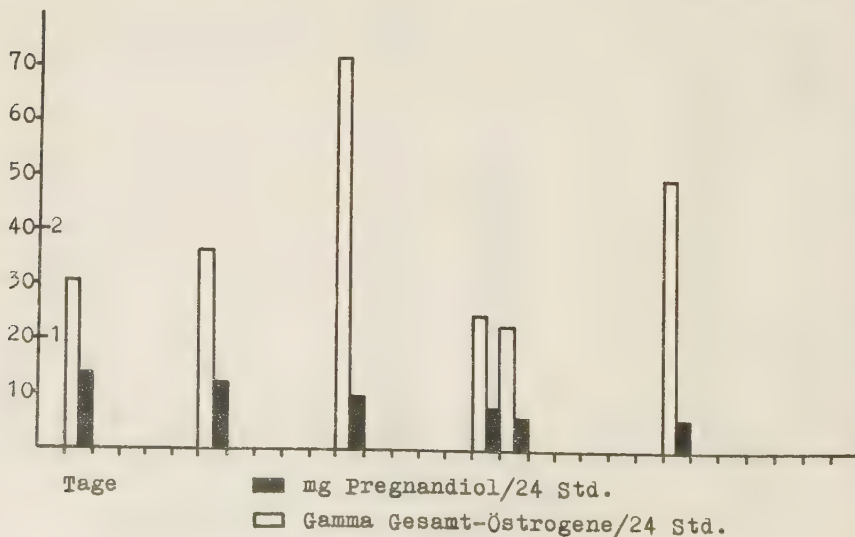
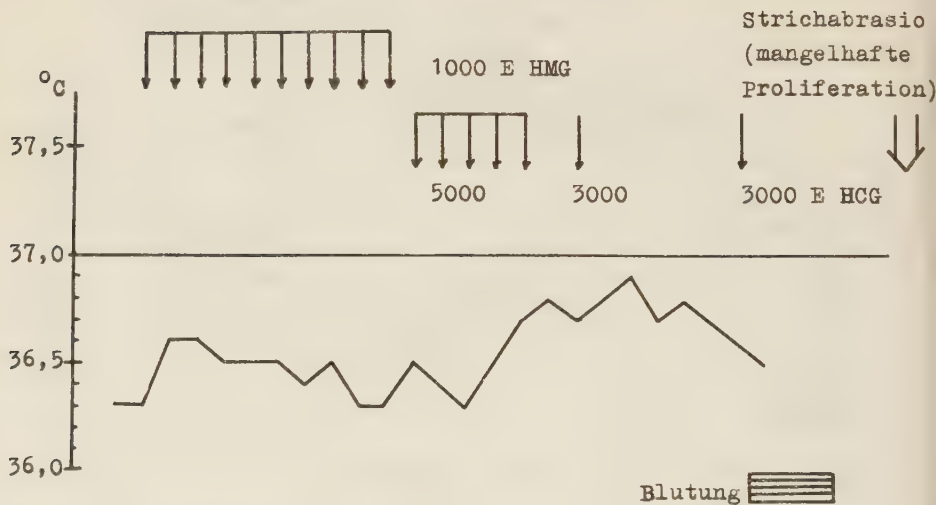
T.Sch., 30 Jahre; sekundäre Amenorrhoe (2 Jahre)

Gonadotropine: biol. 19,8 mg HMG 20 A/24 Std.

imm. 68,0 E HCG Äq./24 Std.

C-17 Ketosteroide: 9,8 mg/24 Std.

Gesamt-Östrogene: 15,7 Gamma/24 Std.



VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ANSELMINO, K.J. und F. HOFFMANN
Über die Wirkung des Prolan am menschlichen Ovar
und über seine Beziehungen zum Hypophysenvorder-
lappen
Geburtsh. u. Gyn. 111, (1935), 26
- 2) ASTWOOD, E.B. and G.E.S. JONES
Simple method for quantitative determination of
Pregnanediol in human urine
J. biol. Chem. 137, (1941), 397
- 3) AYDAR, C.K. and R. GREENBLATT
Clinical and experimental studies with a new Pro-
gestogen - Dimethisterone
J. Med. Ass. Alabama 31, (1961), 53
- 4) BICKENBACH, W. und E. PAULIKOVICS
Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei
der Frau
Zbl. Gynäk. 68, (1944), 153
- 5) BETTENDORF, G., M. BRECKWOLDT, K. KNÖRR u. H.E. STEGNER
Gravidität nach Hypophysektomie und Behandlung mit
hypophysärem Humangonadotropin
Dtsch. med. Wschr. 89, (1964), 1952
- 6) BLOCH, K.
Die Biosynthese des Cholesterins
Nobel-Vortrag, 11. Dez. 1964
Angewandte Chemie 77, (1965), 944
- 7) BORTH, R., B. LUNENFELD et H. DE WATTEVILLE
Activité gonadotrope d' un extrait d' urines de
femmes en ménopause
Experientia 10, (1954), 266
- 8) BORTH, R., B. LUNENFELD, G. RIOTTON et H. DE WATTEVILLE
Activité gonadotrope d' un extrait d' urines de
femmes en ménopause
Experientia 13, (1957), 115
- 9) BORTH, R., B. LUNENFELD and A. MENZI
Human pituitary gonadotrophins
A Workshop Conference
Edited by A. Albert, p. 255
- 10) BRENNAN, D.M. and R.J. KRAAY
Chlormadinone acetate, a new highly active gestation
supporting agent
Acta endocr. 44, (1963), 367

- 11) BROWN, J.B., K.FOTHERBY and J.A.LORAINÉ
The effect of 17 α -ethinyl-19-nortestosterone on urinary excretion of oestrogens, pregnanediol and gonadotrophins during the normal menstrual cycle
Proc. Roy. Soc. Med. 53, (1960), 431
- 12) BROWN, J.B., K.FOTHERBY and J.A.LORAINÉ
The effect of Norethisterone and its acetate on ovarian and pituitary function during the menstrual cycle
J. endocr. 25, (1962), 331
- 13) BUCHHOLZ, R. und L.NOCKE
Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Äthinyl-nortestosteron bei der Unterdrückung der Ovulation
Vortrag auf der IV. akadem. Tagung für Geburtshilfe und Gynäkologie in Hamburg, Juni 1962
Geburtsh. und Frauenheilk. 22, (1962), 923
- 14) BUCHHOLZ, R., L.NOCKE und W.NOCKE
Der Einfluß von Gestagenen auf die Urinausscheidung von Hypophysen-Gonadotropinen, Östrogenen und Pregnandiol bei Frauen jenseits der Menopause und während des Menstruationszyklus
Int. J. Fert. 9, (1964), 231
- 15) BÜTTNER, W.
Die Wirkung des Follikelhormons und der gonadotropen Hormone bei der Frau in anatomischer und funktioneller Betrachtung
Archiv für Gynäkologie 163, (1937), 487
- 16) BUTENANDT, A.
Über das Pregnandiol, einen neuen Sterinabkömmling aus Schwangerenurin
Ber. dtsh. chem. Ges. 63, (1930), 659
- 17) BUTENANDT, A. und J.SCHMIDT-THOME
Überführung des Pregnandiols in Corpus luteum-Hormon
Ber. dtsh. chem. Ges. 67, (1934), 1901
- 18) COYLE, M.G., F.C.MITCHELL and C.S.RUSSEL
Report on chromatographic assay of urinary pregnanediol in pregnancy
J. Obstet. Gyn. Brit. 63, (1956), 560
- 19) CROOKE, A.C.
Pregnancy following treatment with human pituitary follicle-stimulating hormone and chorionic gonadotr.
Acta endocr. (Suppl.) 67, (1962), 132

- 20) CROOKE, A.C., W.R.BUTT, S.P.CARRINGTON, R.MORRIS u.a.
Pregnancy in women with secondary amenorrhoea treated
with human gonadotrophins
Lancet (1964, I), 184
- 21) DAUME, E. und G.DÖRNER
Klinische Resultate der Amenorrhoebehandlung mit der
Kombination Choriogonadotropin und hypophysärem FSH
III. Weltkongreß der Internat. Föderat. für Gynäk.
und Geburtshilfe, Wien 1961
Berichte, Band II, Seite 292
- 22) DAUME, E. und R.KAISER
Hormonanalytische Untersuchungen über die Ovarial-
stimulierung bei abgestufter HMG-HCG-Dosierung
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Gyn.
35. Versammlung, München 1964
Archiv für Gynäkologie 202, (1965), 239
- 23) DAVIS, M.E. and A.K.KOFF
The experimental production of ovulation in the
human subject
Am. J. Obstet. Gyn. 36, (1938), 183
- 24) DAVIS, M.E., E.J.PLOTZ, G.K.LE ROY, R.G.GOULD, A.H.WERBIN
Hormones in human reproduction
I. Metabolism of progesterone
Am. J. Obstet. Gyn. 72, (1956), 704
- 25) DICKEY, R.P. u.a.
Observations on the mechanism of action of clomiphene
Fertility and Sterility 16, (1965), 485
- 26) DICZFALUSY, E. und C.LAURITZEN
Östrogene beim Menschen
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961
- 27) DODDS, C.
Synthetic oestrogens
Brit. med. Bull. 11, (1955), 131
- 28) DÖRNER, G., W.HOHLWEG und E.DAUME
Über die synergistische Wirkung von Gonadotropin-
kombinationen auf das Ovar
III. Weltkongreß der Internat. Föderat. für Gynäk.
und Geburtshilfe, Wien 1961
Berichte, Band II, Seite 289
- 29) DÖRNER, G. und W.HOHLWEG
Zur Frage der FSH- und ICSH-Aktivität von Stuten-
serumgonadotropin
Klin. Wschr. 39, (1961), 518

- 30) DUKES, M.N.
Physiologische Betrachtungen zur Frage der oralen
Empfängnisverhütung
Schweiz. Ap. Ztg. 101, (1963), 117
- 31) FUKUSHIMA, M. and V.C. STEVENS u.a.
Urinary FSH and LH excretion during the normal
menstrual cycle
J. clin. Endocrinol. 24, (1964), 205
- 32) GEMZELL, C.A.
Induction of ovulation with human gonadotrophins
Acta endocr. (Suppl.) 67, (1962), 49
- 33) GEMZELL, C.A., E. DICZFALUSY and K. TILLINGER
Clinical effect of human pituitary follicle-stimu-
lating hormone
J. clin. Endocrinol. 18, (1958), 1333
- 34) GEMZELL, C.A., E. DICZFALUSY and K. TILLINGER
Human pituitary follicle-stimulating hormone.
Clinical effect of a partially purified preparation
Ciba Found. Coll. Endocrinol. 13, (1960), 191
- 35) GEMZELL, C.A. and B. KJESSLER
Treatment of infertility after partial hypophysectomy
with human pituitary gonadotrophins
Lancet 7334: 644, (1964), I
- 36) GEMZELL, C.A. and P. ROOS
Pregnancies following treatment with human gonado-
trophins.
With special reference to the problem of multiple
births
Am. J. Obstet. Gyn. 94, (1966), 490
- 37) GESENIUS, H.
Orale Empfängnisverhütung - Wirkungsmechanismus,
Bedenken, Nebenerscheinungen
Med. Klin. 58, (1963), 897
- 38) GOECKE, H.
Die klinischen Erscheinungen bei Hyperplasia
gland. cystica
Zbl. Gynäk. 59, (1935), 788
- 39) GOLDZIEHER, J.W., N.B. LIVINGSTON jr., J. MARTINEZ -
MANAUTOU, L.E. MOSES
The use of sequential oestrogen and progestin to in-
hibit fertility
Proc. 7th. Conf. Int. Planned Parenthood Fed.,
Singapore 1963
Excerpta med. Int. Congr. Ser. 27, 325

- 40) GREENBLATT, R.
Antiovolatory drugs and indications for their use
The Med. Clinics of North America 45, (1961), 973
- 41) GUILLEMIN, R.
Biochemie und Physiologie der hypothalamischen Hormone
Verhandlungen der dtsh. Gesellsch. für innere Medizin
71. Kongreß, Wiesbaden 1965
J.F. Bergmann Verlag, München 1965
- 42) HALLER, J.
Beeinflussung der Ovulation durch Gestagene
Geburtsh. und Frauenheilk. 22, (1962), 211
- 43) HALLER, J. und A. KÖNIG
Hormonausscheidungen unter und nach Langzeitbehand-
lung mit ovulationshemmenden Östrogen-Gestagen-Komb.
Verhandl. der dtsh. Ges. für Gynäk., 35. Versammlung,
München 1964
Archiv für Gynäkologie 202, (1965), 242
- 44) HAMBLÉN, E. C.
Results of preoperative administration of extract
of pregnancy urine: Study of ovaries and endometria
in hyperplasia of endometrium following such administr.
Endocrinology 19, (1935), 169
- 45) HAMBLÉN, E. C.
Clinical evaluation of ovarian responses to gonado-
trophic therapy
Endocrinology 24, (1939), 848
- 46) HAMBLÉN, E. C.
Endocrine therapy of functional ovarian failure
Am. J. Obstet. Gyn. 40, (1940) 615
- 47) HAMBLÉN, E. C. and R. C. ROSS
Study of ovaries following preoperative administra-
tion of extract of pregnancy urine
Am. J. Obstet. Gyn. 31, (1936), 14
- 48) HAMBLÉN, E. C. and C. D. DAVIS
Treatment of hypoovarianism by the sequential and
cyclic administration of equine and chorionic gona-
dotrophins so called one-two cyclic gonatr. therapy
Am. J. Obstet. Gyn. 50, (1945), 137
- 49) HAMMERSTEIN, J.
Hormonanalytische Untersuchungen zur Frage der endo-
krinen Korrelation im biphasischen Menstruations-
zyklus der Frau
Archiv für Gynäkologie 196, (1962), 504

- 50) HELLER, C.G.
Proc. Symp. on 19-Norprogestational steroids, p.97
Searle Research Lab., Chicago, 1957
- 51) HERRMANN, U.
Zur gestagenen Wirkung von 6-Chlor-6-dehydro-
17 α -acetoxyprogesteron
Gynaecologia 155, (1962), 87
- 52) HUBER, D.
Determination of pregnanediol in urine for diagnostic
purposes
Biochem. J. 41, (1947), 609
- 53) HUIS IN 'T VELD, L.G.
Some data concerning the specificity of the method of
Klopper, Michie and Brown for the determination of
pregnanediol in the urine
Acta endocr. 31, (1959), 65
- 54) JUNKMANN, K.
Überblick über Chemie und Verhalten der Gestagene
im Tierexperiment
Med. Mitteilungen Schering-Kahlbaum, Berlin
21, (1960), 118
- 55) JUNKMANN, K.
Die tierexperimentelle Prüfung antikonzeptioneller
Steroide
Internist 5, (1964), 237
- 56) KAISER, R.
Ergebnisse der klinischen Auswertung von Pregnan-
diolbestimmungen im Zyklus und ihre Bedeutung für
die Hormontherapie
Geburtsh. und Frauenheilk. 12, (1952), 1006
- 57) KAISER, R.
Klinische und endokrinologische Untersuchungen
über die Physiologie und Pathologie der Corpus
luteum-Funktion
Habilitationsschrift, München 1958
- 58) KAISER, R.
Hormonale Ovulationshemmung - Methoden, Indikatio-
nen, Nebenwirkungen, Ergebnisse.
Referat auf der Gemeinschaftstagung der "Öster-
reichischen und Deutschen Gesellschaft zum Studium
der Fertilität und Sterilität", Salzburg 1963
Dtsch. med. Wschr. 88, (1963), 2325

- 59) KAISER,R. und E.DAUME
Zur Methodik und Hormonausscheidung bei der medikamentösen Ovulationshemmung
In: Beeinflussung der Ovulation
3. Bayer.-Österr.-Schweizer. Gyn. Tagung, Luzern 1963
Fortschr. Geburtsh. und Gynäk. 21,(1965),215
- 60) KIRCHHOFF,H. und J.HALLER
Hormonale Ovulationshemmung
Therapiewoche 14,(1964),33
- 61) KLOPPER,A.
Some observations on the sulphuric acid colour reaction for the estimation of pregnanediol
J. Endocrin. 13,(1956),291
- 62) KLOPPER,A.
Clinical aspects of progesterone metabolism
Ann. Ostet. Gynec. 82,(1960),421
- 63) KLOPPER,A., E.A.MICHIE and J.B.BROWN
A method for the determination of urinary pregnanediol
J. Endocrin. 12,(1955),209
- 64) KLOPPER,A. and E.A.MICHIE
The excretion of urinary pregnanediol after the administration of progesterone
J. Endocrin. 13,(1956),360
- 65) KLOPPER,A. and W.BILLEWICZ
Urinary excretion of oestriol and pregnanediol during normal pregnancy
J. Obstet. Gynaec. Brit. Commonwealth 70,(1963),1024
- 66) KOTZ,H.L. and W.HERRMANN
A review of the endocrine induction of human ovulation
Fertil. and Steril. 12,(1961),96,102,196,202,299,375
- 67) KOTZ,H.L. and W.HERRMANN
Induction of human ovulation
Fertil. and Steril. 12,(1961),493
- 68) LAURITZEN,C.
Gestagene, Gestagenmetaboliten und Basaltemperatur
6. Symposion der dtsh. Ges. für Endokrinologie
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg
1960, Seite 69
- 69) LIGGINS,G.C. and H.K.IBBERTSON
A successful quintuplet pregnancy following treatment with human pituitary gonadotrophin
Lancet (1966,I),114

- 70) LEONE, U.
Analisi differenziale dell FSH e dell LH urinari
nel ciclo mestruale
Monit. ostetr.-ginec. 36, (1965), 11
- 71) LORAINÉ, J.A. and E.T.BELL
Hormone excretion during normal menstrual cycle
Lancet (1963, I), 1340
- 72) LORAINÉ, J.A. and E.T.BELL u.a.
Oral progestational agents
Lancet (1963), 7314:902
- 73) LUNENFELD, B.
The ovarian response to exogenous human gonadotrophins
alone and during simultaneous administration of pro-
gestagens.
Int. J. Fert. 9, (1964), 167
- 74) LUNENFELD, B.
Treatment of anovulation by human gonadotrophins
J. of the Int. Fed. of Gyn. and Obst. 1, (1963), 153
- 75) LUNENFELD, B.
Urinary gonadotrophin
Referat auf dem II. Internat. Endokrinologen-Kongr.
London 1964
- 76) LUNENFELD, B., S.SULIMOVICI and E.RABAU
Urinary gonadotrophins in treatment of the pituitary
amenorrhoea
Proceedings of the Tel-Hashomer Hospital, 1, (1962), 25
- 77) MARRIAN, G.F.
Chemistry of oestrin, preparation from urine and
separation from unidentified solid alcohol
Biochem. J. 23, (1929), 1090
- 78) MARTI, M., F.GLOOR, M.KELLER und R.WERNER
Die Hemmung der Ovulation - Physiologisches, Che-
misches und klinische Anwendung
Therap. Umschau 21, (1964), 86
- 79) MATSUMOTO, S. und K.KURISAKI
Untersuchungen der ovulationshemmenden Wirkung von
19-Norsteoiden an laparotomierten Patientinnen
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 20, (1960), 250
- 80) NELSON, W.O. and D.J.PATANELLI
Inhibitory effects of steroids on gonadotrophin
secretion in the male rat
Acta endocr. (Suppl.) 51, (1960), 905

- 81) NOVAK, E. and G.B.HURD
Use of anterior pituitary luteinizing substance
in treatment of functional uterine bleeding
Amer. J. Obstet. Gynec. 22, (1931), 501
- 82) OVERBECK, G. and J.DE VISSER
Different modes of action of two antiovolatory
compounds
Acta endocr. (Suppl.) 90, (1964), 179
- 83) PALMER, R. et P.DORANGEON
Les gonadotrophines dans le traitement de la stérilité
feminine
XXIes assises franc. de gyn.: Les gonadotrophines
en gynécologie; Masson et Cie, Paris 1962
- 84) PEARLMAN, W.H.
Chemistry and metabolism of progesterone; In:
Pincus and Thiman: The Hormones, Band I
Academic Press Inc. Publ. New York
- 85) PEETERS, F., M.VAN ROY and H.OEYEN
Ovulationsunterdrückung durch Progestagene
Geburtsh. und Frauenheilk. 20, (1960), 1306
- 86) PEETERS, F. und M.VAN ROY
Medizinische Indikationen zur Hemmung der Ovulation
Internist 5, (1964), 246
- 87) PINCUS, G.
Some effects of progesterone and related compounds
upon reproduction and early development in mammals
Acta endocr. (Suppl.) 28, (1956), 18
- 88) PINCUS, G.
Proc. Symp. on 19-norprogestational steroids, p. 105
Searle Research Lab., Chicago 1957
- 89) PLOTZ, J.
Endokrinologische Untersuchungen beim Menschen
mit radioaktiven Isotopen
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 17, (1957), 595
- 90) PLOTZ, J. and DAVIS, M.E.
Progesterone, the pregnancy hormone
Fertil. and Steril. 8, (1957), 603
- 91) RAUSCHER, H.
Die Ovulation (Morphologie)
Verhandlungen der deutschen Ges. für Gynäkologie
35. Versammlung, München 1964
Archiv für Gynäkologie 202, (1965), 121

- 92) REES, VAN G.P.
2nd Int. Congress of Endocrinology, London 1964
- 93) ROCK, J.
Inhibition of ovulation in the human
in Viltee, C.A.: Control of ovulation, Proceedings
of the conference held at Endicott House, Dedham,
Mass. 1960; New York, Pergamon Press 1961, p. 222
- 94) ROCK, J., C.R.GARCIA and G.PINCUS
Synthetic progestins in the normal human menstrual
cycle
Recent progress in hormone research; Academic Press
Inc. Publ., New York 1957
- 95) ROGERS, J. and MC LELLAN
Isolation of pregnanediol from the human bile
after oral administration of progesterone
J. clin. Endocrinol. 11, (1961), 246
- 96) RYDBERG, E. and E.OSTERGAARD
The effect of gonadotrophic hormone treatment in
cases of amenorrhoea
Acta obstet. gynec. scand. 19, (1939), 222
- 97) RYDBERG, E. and K.PEDERSEN-BJERGAARD
Effect of serum gonadotrophin and chorionic gona-
dotrophin on the human ovary
J. Amer. Med. Ass. 121, (1943), 1117
- 98) SAUNDERS, F.J. and V.A.DRILL
Some biological activities of 17-ethinyl and
17-alkyl derivatives of 17-hydroxystenones
Ann. New York Academy of Sciences 71, (1958), 516
- 99) SCHREINER, W.E.
Die orale hormonale Antikonzepktion
Zbl. Gynäk. 85, (1963), 500
- 100) SOMMERVILLE, I.F., N.GOUGH and G.F.MARRIAN
Quantitative determination of small amounts of
pregnanediol in human urine
J. Endocrin. 5, (1948), 247
- 101) STAEMMLER, H.J.
Über die synergistische Funktion des Zwischen-
hirn-Hypophysensystems bei Verabfolgung von
Gonadotropinen (PMS + HCG)
Archiv für Gynäkologie 194, (1960), 183
Geburtsh. und Frauenheilk. 20, (1960), 758
Dtsch. med. J. 13, (1962), 193

- 102) SUCHOWSKY, G.
Der Angriffspunkt der zentralen Gestagenwirkungen
im Hypothalamus
Med. Mitteilungen, Schering-Kahlbaum
Berlin, 21(1960), 119
- 103) SWYER, G.I.M.
Small-scale clinical trials of progestogens for
control of conception
Int. J. Fertil. 9, (1964), 11
- 104) TALBOT, N.B., R.A. BERMAN, E.A. MAC LECHIAN u.a.
J. clin. Endocrinol. 1, (1941), 668; zitiert nach 63
- 105) TSCHERNE, E.
Erfahrungen mit Menopausengonadotropin (HMG) bei
langdauernden Amenorrhöen und Sterilitäten
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 55, (1965), 843
- 106) TYLER, E.
Oral contraception
J. Amer. Med. Ass. 175, (1961), 225
- 107) UFER, J.
Antikonzepktion durch Hormone
Referat der 7. int. Tagung für geplante Eltern-
schaft, Singapur 1963, und des Symposiums über die
Hemmung der Ovarialfunktion durch Gestagene bei
der Frau, Brüssel 1963
- 108) VENNING, E.M. and I.S.L. BROWN
Isolation of water soluble pregnanediol complex
from human pregnancy urine
Proc. soc. exper. Biol. and Med. 34, (1936), 792
- 109) VÖGE, A.
Neue Wege in der hormonalen Behandlung der glan-
dulär zystischen Hyperplasie
Archiv für Gynäkologie 174, (1943), 1
- 110) WIDE, L. and C. GEMZELL
Immunological determination of pituitary luteinizing
hormone in the urine of fertile postmenopausal
women and adult men
Acta endocr. 39, (1962), 539
- 111) WESTMANN, A.
Untersuchungen über die Wirkung des gonadotropen
Hypophysenvorderlappenhormons "Antex" (leo) auf
die Ovarien der Frau
Acta obstet. gynec. scand. 17, (1937), 492

- 112) WESTMANN, A.
Die gonadotropen Hormone und ihre therapeutische
Anwendung
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 2, (1940), 595
- 113) WESTPHAL, U.
Über den Nachweis von Pregnandiolglukuronid im
Harn normaler Frauen und Männer
Hoppe Seylers Zschr. phys. Chem. 281, (1944), 14
- 114) ZANDER, J.
Die C-21 Steroide, ihr Verhalten im Organismus
und Nachweis
Klin. Wschr. 30, (1952), 873
- 115) ZANDER, J.
Die Ausscheidung des Pregnandiolkomplexes nach
Injektion von Progesteron beim Menschen
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 14, (1954), 402
- 116) ZANDER, J.
Die gestagen wirksamen Hormone im Organismus
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 17, (1957), 876
- 117) ZANDER, J., T.R.FORBES, R.NEHER und P.DESAULLES
Über biologisch aktive Progesteronmetaboliten
im menschlichen Organismus
Klin. Wschr. 35, (1957), 143
- 118) ZANDER, J.
Interner Vortrag - München 1958
- 119) ZANDER, J. und H.D.HENNIG
Hormone und Intersexualität
In: C.Overzier: Die Intersexualität
Thieme Verlag, Stuttgart 1961
- 120) ZARROW, M.X., R.L.SHOGER and E.A.LAZO-WASEM
The rate of disappearance of exogenous progeste-
rone from the blood
J. clin. Endocrin. and Metabolism 14, (1954), 645
- 121) ZONDEK, B.
Zur gonadotropen Stimulationstherapie
Acta obstet. gynec. scand. 15, (1936), 1

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Prof. Dr. W. Bickenbach für die Gewährung eines Laborplatzes an seiner Klinik und für die Übernahme des Correferates meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Herrn Prof. Dr. R. Kaiser bin ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Erteilung des Referates sehr zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. E. Paume danke ich für die sehr freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Frl. Rogowski danke ich für ihre Anleitungen und ihre Hilfe bei der Durchführung der Laborarbeiten.

LEBENS LAUF:

Am 11. Dezember 1942 wurde ich als Sohn des ärztlichen Direktors des städtischen Krankenhauses München-Schwabing Prof. Dr. med. Jakob Bauer und seiner Ehefrau Dr. med. Eveline, geborene Schiffers, in München geboren.

Im Herbst 1948 trat ich in die Volksschule an der Simmernstraße zu München ein. Nach Abschluß der vierten Volksschulklasse besuchte ich von 1952 bis zur Reifeprüfung 1961 das humanistische Maximiliansgymnasium in München.

Im Wintersemester 1961/1962 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität München. Hier legte ich im Oktober 1962 nach dem 2. Semester die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Februar 1964 nach dem 5. Semester die ärztliche Vorprüfung ab.

Nach sechs klinischen Semestern an der Universität München legte ich die ärztliche Prüfung im Frühjahr 1967 mit sehr gutem Erfolg ab.

